



FACULTAD DE MEDICINA  
Y ODONTOLOGÍA

# TRABAJO FIN DE GRADO

Manifestaciones clínicas y respuesta al COVID-19 en adultos con déficit completo de inmunoglobulina A.

Manifestacións clínicas e resposta ao COVID-19 en adultos con déficit completo de inmunoglobulina A.

Clinical manifestations and COVID-19 response in adults with complete immunoglobulin A deficiency

**Autor:** Rosalía del Carmen Pino López

**Tutor:** Bernardo Sopeña Pérez-Argüelles

**Cotutor:** M Carmen Freire Dapena

**Departamento:** Medicina Interna CHUS

**Curso académico:** 2021-2022

Junio 2022

Trabajo de Fin de Grado presentado en la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela para la obtención del Grao en Medicina



## AGRADECIMIENTOS

*A mi tutor del TFG, Bernardo Sopena Pérez-Argüelles, por iniciarme en el trabajo de investigación y guiarme en todo el proceso.*

*A mi hermana Ángela por todo su cariño y por haberme diseñado con su talento digital las imágenes originales que aquí se incluyen.*

*A mis padres, por regalarme la vida y por haberme enseñado el valor del trabajo con esmero, meticulosidad y dedicación.*

*A los pacientes que incluimos en nuestra cohorte y que participaron voluntariamente en las pruebas analíticas. A mi compañera Fabiola por participar como paciente en nuestra cohorte.*

*Al servicio de Medicina Interna del CHUS, especialmente a todos los que colaboraron con la Consulta de Enfermedades Sistémicas e Inmunopatología (ESIP) e hicieron posible la recogida y análisis de todos los datos.*

*A todo el profesorado del Grado de Medicina por habernos transmitido durante 6 años la pasión por la Medicina y la dedicación a los pacientes; y por su esfuerzo académico y didáctico en unos tiempos tan exigentes para la enseñanza.*



### RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** El déficit selectivo de IgA (DSIgA) es una entidad infradiagnosticada y escasamente conocida, considerada poco relevante porque la mayoría serán asintomáticos. Esta opinión se explica porque muchos estudios son pediátricos e históricamente han incluido el déficit parcial de IgA. El presente trabajo fue diseñado para identificar las manifestaciones clínicas más importantes del DSIgA en adultos, y su respuesta serológica y de gravedad al Covid-19.

**PACIENTES Y MÉTODO:** Estudio prospectivo de pacientes adultos con DSIgA seguidos en Medicina Interna del Hospital Clínico de Santiago, y los detectados en un estudio prevalencia en población sana. A todos se les realizó entrevista dirigida, analítica específica, serología SARS-CoV-2 e historia de Covid-19.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 19 adultos, 13 eran mujeres (68%) con una edad media de  $40,7 \pm 10,6$  años (rango: 23-70). En 5 (26%) el DSIgA se diagnosticó en el estudio poblacional (grupo asintomático). Se encontraron trazas de IgA en el 38%, deficiencia selectiva de IgE en 9 (47%), deficiencia de subclases de IgG en 2, y 1 evolucionó a inmunodeficiencia común variable. Se encontraron autoanticuerpos en el 47%, los más frecuentes fueron los ANA, y una paciente asintomática presentó anti-transglutaminasa a título muy alto. Padecían infecciones recurrentes un 88%, alergia 31% (asma y/o rinitis en todos), enfermedades autoinmunes 76%, en 8 graves (una falleció por anemia hemolítica autoinmune), intolerancia a la lactosa 4/9 y tumores 21%. Los grupos de DSIgA sintomático y asintomático no difirieron significativamente en ninguno de estos aspectos, tampoco en la respuesta serológica y clínica al COVID-19 que padecieron el 61% sin precisar ingreso.

**CONCLUSIONES:** La mayoría de pacientes con DSIgA presentaron manifestaciones clínicas relevantes (infecciones, enfermedades autoinmunes, déficit de lactasa o celíaca, alergias y neoplasias). La respuesta serológica a la vacuna SARS-CoV-2 fue excelente y no hubo casos COVID-19 grave o recurrente.

Palabras clave: Déficit selectivo de IgA; Covid-19; Alergia; Enfermedad celíaca; Autoinmunidad

## RESUMO

**INTRODUCCIÓN:** O déficit selectivo de IgA (DSIgA) é unha entidade infradiagnosticada e escasamente coñecida, considerada pouco relevante porque a maioría serán asintomáticos. Esta opinión explícase porque moitos estudos son pediátricos e historicamente incluíron o déficit parcial de IgA. O presente traballo foi deseñado para identificar as manifestacións clínicas máis importantes do DSIgA en adultos, e a súa resposta serolóxica e de gravidade ao Covid-19.

**PACIENTES E MÉTODO:** Estudo prospectivo de pacientes adultos con DSIgA seguidos por Medicina Interna do Hospital Clínico de Santiago, e os detectados nun estudo prevalencia en poboación sa. A todos realizóuselles entrevista dirixida, analítica específica, seroloxía SARS-CoV-2 e historia de Covid-19.

**RESULTADOS:** Incluíronse 19 adultos, 13 eran mulleres (68%) cunha idade media de  $40,7 \pm 10,6$  anos (rango: 23-70). En 5 (26%) o DSIgA diagnosticouse no estudo poboacional (grupo asintomático). Atopáronse trazas de IgA no 38%, deficiencia selectiva de IgE en 9 (47%), deficiencia de subclases de IgG en 2, e 1 evolucionou a inmunodeficiencia común variable. Atopáronse autoanticorpos no 47%, os máis frecuentes foron os ANA, e unha paciente asintomática presentou anti-transglutaminasa a título moi alto. Padecían infeccións recorrentes un 88%, alerxia 31% (asma e/ou rinites en todos), enfermidades autoinmunes 76%, en 8 graves (unha faleceu por anemia hemolítica autoinmune), intolerancia á lactosa 4/9 e tumores 21%. Os grupos de DSIgA sintomático e asintomático non diferiron significativamente en ningún destes aspectos, tampouco na resposta serolóxica e clínica ao COVID-19 que padeceron o 61% sen precisar ingreso.

**CONCLUSIÓNS:** A maioría de pacientes con DSIgA presentaron manifestacións clínicas relevantes (infeccións, enfermidades autoinmunes, déficit de lactasa ou celíaca, alerxias e neoplasias). A resposta serolóxica á vacina SARS-CoV-2 foi excelente e non houbo casos COVID-19 grave ou recorrente.

**Palabras chave:** Déficit selectivo de IgA; Covid-19; Alerxia; Enfermidade celíaca; Autoinmunidade

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Selective IgA deficiency (SIgAD) is an underdiagnosed and poorly understood entity, considered of little relevance because most will be asymptomatic. This opinion is explained by the fact that many studies are pediatric and have historically included partial IgA deficiency. The present work was designed to identify the most important clinical manifestations of SIgAD in adults, and its serological and severity response to Covid-19.

**PATIENTS AND METHOD:** Prospective study of adult patients with SIgAD followed up in Internal Medicine at the Clinical Hospital of Santiago, and those detected in a prevalence study in a healthy population. All of them underwent a targeted interview, specific analysis, SARS-CoV-2 serology and history of Covid-19.

**RESULTS:** 19 adults were included, 13 were women (68%) with a mean age of  $40,7 \pm 10,6$  years (range: 23-70). In 5 (26%) SIgAD was diagnosed in the population study (asymptomatic group). Traces of IgA were found in 38%, selective IgE deficiency in 7 (38%), IgG subclass deficiency in 2, and 1 evolved to common variable immunodeficiency. Autoantibodies were found in 47%, the most frequent being ANA, and one asymptomatic patient presented anti-transglutaminase at a very high titer. 88% had recurrent infections, 31% allergies (asthma and/or rhinitis in all), 76% autoimmune diseases, 8 serious ones (one died of autoimmune hemolytic anemia), 4/9 lactose intolerance, and 21% tumors. The symptomatic and asymptomatic SIgAD groups did not differ significantly in any of these aspects, nor in the serological and clinical response to COVID-19, which 61% suffered without requiring admission.

**CONCLUSIONS:** The majority of patients with SIgAD presented relevant clinical manifestations (infections, autoimmune diseases, lactase or celiac deficiency, allergies and neoplasia). The serological response to the SARS-CoV-2 vaccine was excellent and there were no severe or recurrent COVID-19 cases.

**Keywords:** Selective IgA deficiency; Covid-19; Allergy; Celiac Disease; autoimmunity

## Índice de abreviaturas

<b>ANA</b>	Anticuerpo antinuclear
<b>CAM</b>	Complejo de ataque a la membrana
<b>CMH</b>	Complejo mayor de histocompatibilidad
<b>CS</b>	Componente secretor
<b>DSIgA</b>	Déficit Selectivo de IgA
<b>EC</b>	Enfermedad celíaca
<b>Fab</b>	del inglés, <i>Fragment antigen-binding</i>
<b>FC</b>	Fragmento cristalizable
<b>FcR<math>\alpha</math></b>	Subunidad $\alpha$ del receptor para la porción Fc de las inmunoglobulinas
<b>Fc<math>\epsilon</math>RI</b>	Receptor para la porción Fc de alta afinidad para inmunoglobulina E
<b>GALT</b>	del inglés, <i>Gut-associated lymphoid tissue</i>
<b>GM-CSF</b>	Factor estimulador de colonias de granulocitos y mastocitos
<b>HLA</b>	Antígeno común leucocitario, del inglés <i>human leukocyte antigen</i>
<b>IDCV</b>	Inmunodeficiencia común variable
<b>IgA</b>	Inmunoglobulina A
<b>IgE</b>	Inmunoglobulina E
<b>IgG</b>	Inmunoglobulina G
<b>IgM</b>	Inmunoglobulina M
<b>IL</b>	Interleucina
<b>LES</b>	Lupus eritematoso sistémico
<b>LTC</b>	Leucotrieno
<b>MIP-1<math>\alpha</math></b>	Proteína inflamatoria del monocito 1 $\alpha$
<b>PAF</b>	Factor activador de plaquetas
<b>PDG2</b>	Prostaglandina D2
<b>pIgR</b>	Receptor polimérico de inmunoglobulinas
<b>RANTES</b>	Expresada y secretada por el linfocito T normal y regulada por la activación del inglés, <i>Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed, and Secreted</i>
<b>TNF</b>	Factor de necrosis tumoral



## Índice de contenidos

<b>PORTADA</b> .....	3
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	5
<b>Resumen   Resumen   Abstract</b> .....	5
<b>Índice de abreviaturas</b> .....	8
<b>Índice de contenidos</b> .....	9
<b>Introducción</b> .....	10
<b>1. DEFINICIÓN DE LA DEFICIENCIA SELECTIVA DE IGA</b> .....	10
<b>2. EPIDEMIOLOGÍA</b> .....	11
<b>3. FISIOPATOLOGÍA</b> .....	11
3.1. Estructura de la IgA .....	12
3.2. Funcionamiento normal de IgA .....	13
3.3. Déficit completo selectivo de IgA .....	15
3.4. ASOCIACIÓN CON DÉFICITS DE OTRAS SUBCLASES DE INMUNOGLOBULINAS .....	18
<b>4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL DSIGA</b> .....	18
4.1. Infecciones .....	18
4.1.1. <i>Infecciones respiratorias</i> .....	19
4.1.2. <i>Infecciones gastrointestinales</i> .....	19
4.1.3. <i>COVID-19</i> .....	20
4.2. Trastornos autoinmunes .....	20
4.3. Trastornos digestivos .....	22
4.3.1. <i>Enfermedad celíaca</i> .....	22
4.3.2. <i>Intolerancia a la lactosa</i> .....	22
4.4. Alergias .....	23
4.5. Reacción anafiláctica a transfusiones de hemoderivados .....	25
4.6. Neoplasias/linfomas .....	26
<b>Justificación y objetivos</b> .....	27
<b>Pacientes y métodos</b> .....	28
<b>PACIENTES</b> .....	28
<b>MÉTODOS</b> .....	29
<b>Resultados y discusión</b> .....	32
<b>RESULTADOS</b> .....	32
<i>Datos analíticos</i> .....	33
<i>Complicaciones infecciosas</i> .....	33
<i>DSIgA y SARS-CoV-2</i> .....	34
<i>Manifestaciones autoinmunes</i> .....	35
<i>Manifestaciones alérgicas</i> .....	36
<i>Enfermedades digestivas</i> .....	36
<i>Enfermedades neoplásicas</i> .....	37
<i>Reacciones a hemoderivados</i> .....	37
<b>DISCUSIÓN</b> .....	37
<b>Conclusiones</b> .....	41
<b>Referencias bibliográficas</b> .....	42

## Introducción

A pesar de que el déficit selectivo de inmunoglobulina A (DSIgA) es la inmunodeficiencia primaria más común [1], sus manifestaciones clínicas y el impacto real en la salud de los pacientes, son poco conocidos. Muchos estudios resaltan que en la mayoría de ocasiones es un hallazgo incidental, ya que los casos afectados parecen cursar de forma asintomática [2]. Esta visión reduccionista del verdadero significado de esta inmunodeficiencia, tiene su origen en el hecho de que, desde su descripción en 1961, haya existido una notable confusión terminológica hasta el año 1999 en que se definieron los criterios diagnósticos de la DSIgA [3]. También ha influido notablemente que casi todas las series publicadas sólo incluyeran niños en edad pediátrica [4, 5]. Sea como fuere, el DSIgA es una enfermedad congénita que va desarrollándose con el tiempo, desplegando muchas de sus alteraciones en la edad adulta, y sólo muestra su verdadero potencial de generar daño orgánico en las etapas más avanzadas de la vida.

En el presente trabajo intentaremos poner en claro las diferentes manifestaciones del DSIgA en los pacientes adultos. Haremos hincapié, sobre todo, en los aspectos más relevantes para la salud de los pacientes adultos: epidemiología, enfermedades asociadas que es preciso conocer para poderlas diagnosticar, y en las potenciales complicaciones fatales que pueden ocurrir si no se previenen adecuadamente.

### 1. DEFINICIÓN DE LA DEFICIENCIA SELECTIVA DE IGA:

Ogden Bruton Carr (14/06/1908 a 20/01/2003) fue un médico pediatra y coronel estadounidense, descubridor de la enfermedad de Bruton (Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X). Él mismo, describió la hipogammaglobulinemia IgA en 1961 en pacientes afectados de ataxia-telangiectasia. Inicialmente se definió como la ausencia parcial o total de IgA en el suero, presentando cifras normales en el resto de las inmunoglobulinas. Esta definición, junto con la denominación inicial de hipogammaglobulinemia IgA, contribuyó a que estos pacientes, clínicamente heterogéneos, fueran englobados en la misma entidad, generando confusión conceptual y clínica.

Un ejemplo de este batiburrillo terminológico que históricamente ha existido con el DSIgA, son los libros de texto clásicos como el Harrison's o el Farreras que, en sus ediciones de los años 90, han descrito, bajo el término genérico de hipogammaglobulinemia IgA, el déficit parcial de dicha inmunoglobulina, totalmente benigno y en la inmensa mayoría de las ocasiones asintomático, del déficit completo de IgA que hoy se denomina DSIgA. De hecho, en las últimas ediciones de ambos tratados, siguen sin aclarar lo que se entiende realmente por DSIgA, y destacando la naturaleza benigna de la hipogammaglobulinemia IgA [1, 6].

Para evitar esta confusión, la comunidad científica se vio en la necesidad de establecer unos criterios diagnósticos para facilitar el conocimiento de esta entidad. No fue hasta 1999 que la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID) y el grupo Panamericano de Inmunodeficiencias (PAGID), propusieron unos criterios diagnósticos para el DSIgA [3] que han permanecido vigentes hasta la actualidad, y permiten hacer un diagnóstico fiable de DSIgA

a todo paciente que cumpla las cuatro condiciones siguientes: (1) ser mayor de 4 años de edad (2); tener niveles de IgA en suero <7 mg/dL (0.07 g/L); (3) ausencia de niveles bajos de IgM e IgG totales en suero; (4) excluir otras causas de hipogammaglobulinemia [3].

## 2. EPIDEMIOLOGÍA

Se asume que la prevalencia del DSIgA es de 1/600 individuos [1], si bien todos los autores están de acuerdo en que varía según la etnia estudiada: se ha estimado 1:143 en la Península Arábiga, 1:163 en España, 1:252 en Nigeria, 1:875 en Inglaterra y 1:965 en Brasil. Entre individuos asiáticos la frecuencia estimada es menor; varía entre 1:2600 a 1:5300 en China y de entre 1:14840 a 1:18500 en Japón (Tabla1) [2, 7]. En general la deficiencia de IgA es más común entre caucásicos. En la raza caucásica se observa una incidencia de entre 1:3000 a 1:150 dependiendo de la población a estudio [8]. Podría ser posible que la incidencia fuese mayor de la estimada, dado que no existen programas de cribado para detectar el déficit de IgA.

Sin embargo, un estudio poblacional de prevalencia realizado en nuestra área sanitaria [9], muestra una prevalencia menor a la estimada anteriormente en España de acuerdo con los criterios de 1999. Tal prevalencia sería de 4:1516, o lo que es lo mismo, 1:379 casos de DSIgA, excluyendo aquellos en los que el déficit de IgA es parcial. Estos datos de prevalencia también son similares a los de otro estudio realizado en la misma área sanitaria en la que se analizaron los niveles de distintos tipos de inmunoglobulinas en la población [10]. Es importante señalar que, la prevalencia calculada en España de 1:163 fue estimada en 1997, antes de que se estableciesen los criterios actuales [3]. Si bien es cierto que en dicho estudio los niveles de IgA que consideraron indetectables fueron  $IgA < 0,0667g/L$ , siendo válidos según los criterios actuales, la muestra se componía de un conjunto de 1856 niños en edad escolar (rango 2-16 años) y 100 adultos. De los 12 casos detectados, 2 tenían 4 años, y todos salvo 1 caso eran menores de 18.

Tabla 1 Prevalencia del déficit de IgA por regiones

Región	Frecuencia
Península Arábiga	1:143
España	1:163 / 1:379*
Nigeria	1:252
Inglaterra	1:875
Brasil	1:965
China	1:2600-1:5300
Japón	1:14840
*Prevalencia estimada en nuestra área sanitaria.	

## 3. FISIOPATOLOGÍA

La IgA es la clase de anticuerpo más abundante producida por el cuerpo humano. La IgA se encuentra principalmente en las secreciones de mucosas, como la respiratoria o la gastrointestinal. Es de hecho, la principal inmunoglobulina presente en las mucosas, y juega por ello un papel crucial en los mecanismos de defensa en esta primera barrera. En sangre constituye el segundo anticuerpo más abundante por detrás de la inmunoglobulina G (IgG) [1].

### 3.1. Estructura de la IgA

La forma monomérica de IgA consta de dos cadenas pesadas (H, del inglés *Heavy chain*) y dos cadenas ligeras (L, del inglés *Light chain*). Las cadenas pesadas están compuestas cada una por tres regiones constantes y una variable. Las cadenas ligeras están compuestas a su vez cada una por una región constante y una variable [2]. Las cadenas se unen entre sí por medio de puentes disulfúricos estabilizando así la estructura. Como todas las inmunoglobulinas, consta de una parte de unión al antígeno o Fab (del inglés *Fragment antigen-binding*) y del Fragmento cristalizante (FC). El FC es la región de la cola del anticuerpo y es la que interacciona con los receptores de superficie celular para activar el sistema inmunológico, así como algunas proteínas del sistema del complemento (Figura 1).

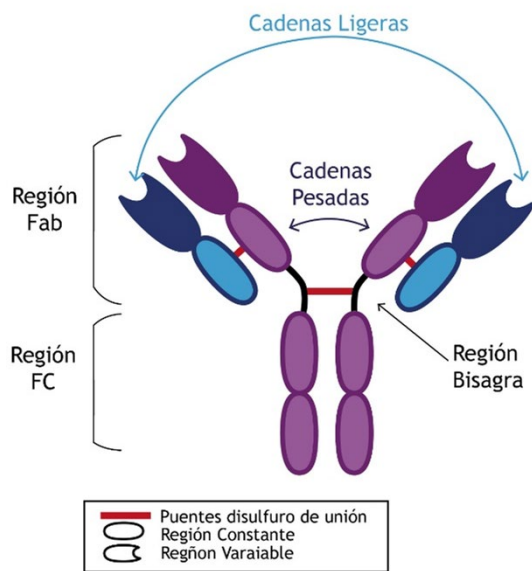


Figura 1 Estructura molecular de IgA (Diseño propio)

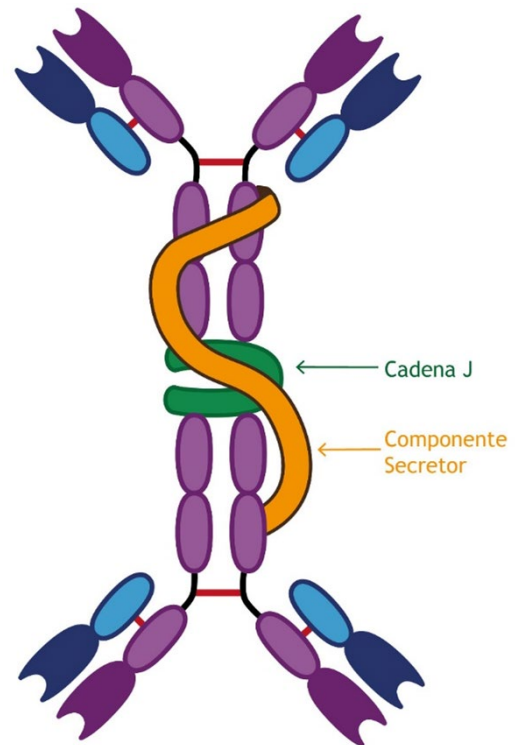


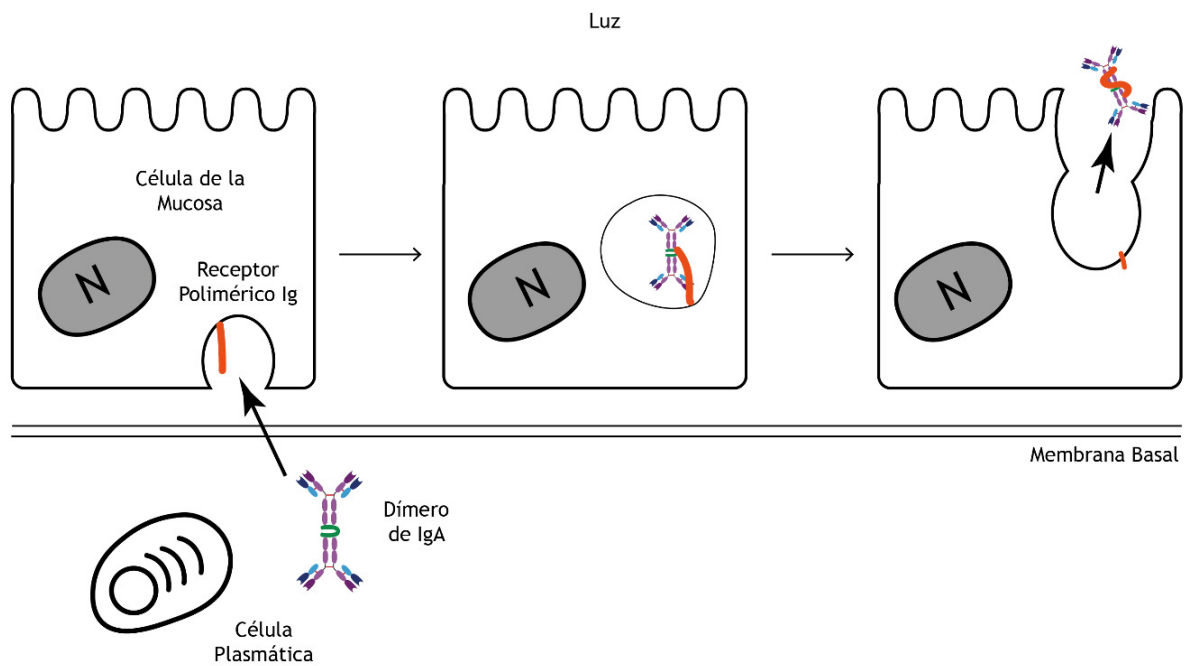
Figura 2 Estructura IgA Secretora (Diseño propio)

Existen dos subclases de IgA (IgA1 e IgA2), cuya diferencia reside en la distinta codificación genética para la región constante de su cadena pesada ( $\alpha 1$  y  $\alpha 2$ ), concretamente afectando a la región bisagra [11]. La estructura de la IgA2, posee una región bisagra más corta, lo que podría conferir a este isotipo mayor resistencia a las proteasas bacterianas en el lumen de los aparatos respiratorio y digestivo [12], influyendo de esta forma en la primacía de IgA2 en las secreciones. Ambos isotipos de IgA pueden formar dímeros, aunque el dímero de IgA2 es la principal subclase que se encuentra en las secreciones al ser más resistente a la actividad proteolítica bacteriana [10] (Figura 1).

La forma dimérica de IgA está compuesta por dos monómeros unidos covalentemente por una glicoproteína llamada cadena J. Esta unión se produce a través de la región terminal, en

sendas porciones Fc de los monómeros. Además, la forma dimérica secretora de IgA contiene el llamado componente secretor (CS) [11] (Figura 2).

El componente secretor es una cadena que se une al dímero de IgA. Procede de la escisión proteolítica del receptor de inmunoglobulinas polimérico. Este receptor se encuentra en la superficie basolateral de la célula epitelial de la mucosa y facilita la transcitosis de IgA hacia el interior de la célula, para luego ser transportada hacia la superficie apical de la célula y secretada todavía unida al receptor. Tras la escisión proteolítica del receptor, la IgA es liberada unida al componente secretor, que es la porción del receptor que permanece asociada al dímero en la IgA secretora. Es así como se forma la IgA secretora [14] (Figura 3).



**Figura 3** Formación de IgA Secretora (Diseño propio)

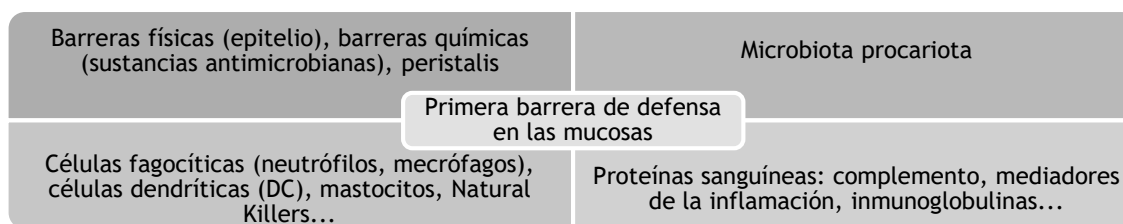
IgA1 es la clase predominante en el suero, constituyendo hasta el 90%, mientras que en las secreciones ambos isotipos están más equilibradamente distribuidas [8]. Cuando hablamos de tipos de IgA, más que a sus isotipos nos referimos a la diferenciación en IgA sérica e IgA secretora. Como hemos visto ambos isotipos pueden dar lugar a los dos tipos de IgA (sérica y secretora), aunque la mayoría de la IgA sérica es IgA1 y la IgA2 posee ventajas funcionales como secretora.

### 3.2. Funcionamiento normal de IgA

La forma monomérica de IgA en suero no activa la cascada clásica del complemento, y su función, a diferencia de la IgA secretora, no se conoce en profundidad. Podría tener un papel en la activación del sistema fagocítico de forma que los complejos formados por el antígeno y el anticuerpo IgA serían aclarados de la circulación por monocitos y granulocitos sin activar el complemento ni producir respuesta inflamatoria. Al unirse al receptor FcR $\alpha$  en la membrana de los fagocitos, permite la fagocitosis de inmunocomplejos antígeno-IgA. Además, suprime la

quimiotaxis neutrofílica al acoplarse a proteínas inhibitoras como  $\alpha 1$ -antitripsina. Gracias a la interacción de la IgA monomérica con el receptor Fc $\alpha$ RI de las células mieloides, se media una señal inhibitoria, que resulta en la formación de “inhibisomas”, cuyo resultado final es la promoción de actividad antiinflamatoria. Por el contrario, se ha sugerido que el entrecruzamiento de dicho receptor Fc $\alpha$  con ligandos multiméricos desencadenaría una respuesta pro-inflamatoria. [2, 8, 15, 16]

Por su parte, la IgA secretora tiene su función en las mucosas. Las mucosas son el portal de entrada más frecuente para los microorganismos, por lo que estas superficies están equipadas con potentes mecanismos de defensa, entre los que se encuentran las secreciones mucosas, el glucocálix, la lactoferrina, peroxidasa, defensinas o movimientos peristálticos, que actúan como defensa no específica en colaboración con una defensa inmune inducible y específica. La acción conjunta de las células inmunorreactivas distribuidas a través del tejido mucoso contribuye a dar forma a la respuesta adaptativa local y sistémica [12] (Figura 4). La regulación fina de los mecanismos efectores, tolerancia oral e ignorancia inmunitaria es crucial para prevenir un daño mayor por la reacción del sistema inmune que por el propio antígeno exógeno identificado.



**Figura 4** Componentes de la primera barrera de defensa del sistema inmune

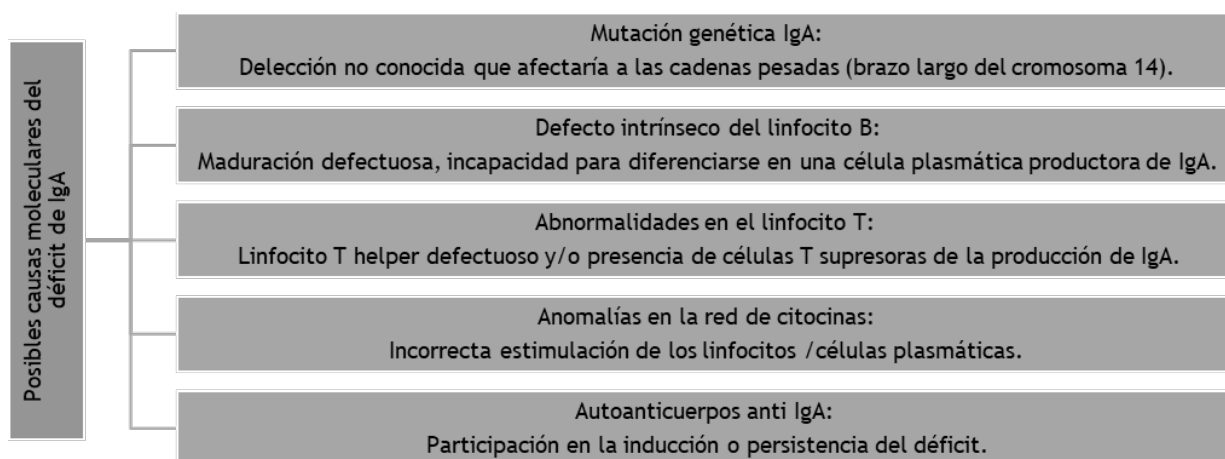
En el intestino, el tejido linfoide organizado se conoce como GALT, en el que destacan las Placas Peyer, células M y células dendríticas, que tienen un papel fundamental junto con la IgA en esta respuesta adaptativa. En la placa de Peyer hay folículos integrados por linfocitos B IgM, precursores de células plasmáticas productoras de IgA y en los centros germinales de estos folículos se generan linfocitos B memoria [17].

Diversos estudios que comparan la respuesta inmune en las superficies mucosas frente a la respuesta inmune en el suero, muestran diferencias en dicha respuesta. En general, la infección en mucosas resultaba en un título elevado de anticuerpos a nivel local frente a bajos o indetectable respuesta en suero, y viceversa. Este comportamiento evidencia que la respuesta inmune local a nivel de mucosas es estructural (diferente isotipo de Ig) y funcionalmente (diferente en títulos de respuesta) distinta del compartimento sistémico [12, 13].

Parece ser que la inducción de IgA en mucosas depende de la colonización por microorganismos ambientales. En animales no colonizados por microorganismos, la cantidad de células productoras de IgA es muy reducida, y en los neonatos es virtualmente inexistente previamente a la colonización por microorganismos comensales [13, 17]. A pesar de que esta relación de inducción es clara, la función de la IgA en el mantenimiento del mutualismo entre comensal y huésped es menos clara.

La IgA secretora puede mediar una potente función antiinflamatoria mediante su interacción con SIGNR1 de las células dendríticas, induciendo tolerancia vía Linfocitos T reguladores. Entendiendo el papel fundamental que la IgA juega mediando respuestas antiinflamatorias y manteniendo la homeostasis, se explica en parte su relación en la prevención de daño tisular en múltiples enfermedades autoinmunes e infecciosas [16].

La IgA puede unirse a su antígeno mediante acoplamiento directo y neutralizar o bloquear la actividad de una gran variedad de virus, bacterias, protozoos, y prevenir así la adhesión a células del huésped, así como neutralizar toxinas evitando los síntomas asociados con ellas [18]. En la mucosa epitelial la IgA funciona a tres niveles anatómicos: En el lumen, la IgA secretora previene la adhesión y entrada de antígenos al epitelio. En la lámina propia, se une y favorece la excreción de antígenos de vuelta al lumen. En el epitelio, la IgA puede inhibir la producción de virus y neutralizar antígenos proinflamatorios. Además, otra propiedad adicional de la IgA es su incapacidad para inducir la liberación de mediadores inflamatorios a través de receptores específicos para su dominio Fc [12] (Figura 5)



**Figura 5** Funciones de IgA

Adaptado de Cinicola BL, et al. "Selective IgA Deficiency and Allergy: A fresh look to an old story"

### 3.3. Déficit completo selectivo de IgA

El término "selectivo" hace referencia a la ausencia de IgA en suero (<7 mg/dL), con títulos normales, o ligeramente elevados, de la IgG total y de la IgM. El término "selectivo", se contrapone al "parcial" en el que la IgA es menor del valor de referencia pero no indetectable. Si el nivel de IgA es mayor de 0.7 mg/dL pero dos derivaciones estándar por debajo de la normalidad para la edad, se considera dicha condición como déficit parcial de IgA, la cual es más frecuente. Se establece el punto de corte de 4 años de edad para evitar un diagnóstico prematuro que podría ser transitorio dada la demora en el desarrollo del sistema IgA tras el nacimiento.

El DSIgA es congénito y persistente a lo largo de toda la vida adulta. Sin embargo, el déficit adquirido de IgA se ha descrito tras consumo de fármacos como fenitoína, sales de oro, sulfasalazina, hidroxiclороquina o penicilamina (Tabla 2). Es de interés reseñar que muchos de estos fármacos han sido relacionados también con la inducción de trastornos autoinmunes, incluido el Lupus Eritematoso Sistémico (LES). A pesar de que la mayoría de los déficits descritos son esporádicos, las formas familiares ocurren con una frecuencia de 3 a 20% [8, 19].

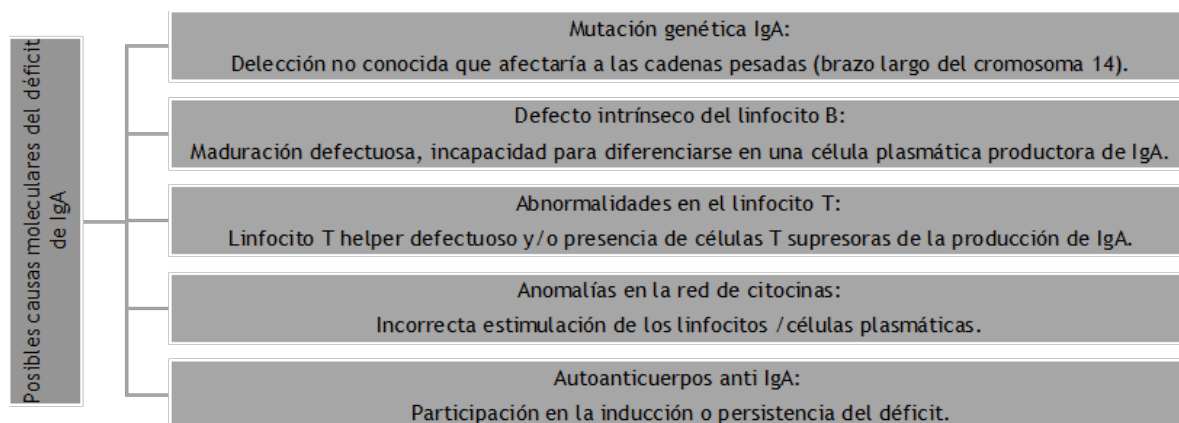
<b>Tabla 2</b> Causas aisladas de déficit adquirido de IgA	
Fármacos	Agentes antimaláricos, Carbamacepina, Valproato, Glucocorticoides, Fenclofenaco, Sales de Oro, Penicilamina, Sulfasalacina.
Infecciones	Rubeola congénita, Citomegalovirus congénito, Toxoplasmosis congénito, Virus de Epstein Barr
Enfermedades monogénicas	Ataxia-telangiectasia, Síndrome de Wiskott-Aldrich, Síndrome linfoproliferativo ligado a X, Deficiencia de Transcobalamina II
Anormalidades cromosómicas	Monosomía del 22, Síndrome de delección del cromosoma 18q, Trisomía del 22, Trisomía del 8.
Adaptado de Cinicola BL et al. "Selective IgA Deficiency and Allergy: A fresh look to an old story"	

Diversos factores están involucrados en la patogénesis del DSIgA, aunque, la contribución relativa de cada uno de ellos no se comprende por completo.

Se han analizado las células B de sujetos con déficit de IgA, encontrando que, la mayoría de los individuos expresaban IgA en la membrana de las células B, aunque la cantidad de células B IgA+ estaba descendida. Se ha especulado sobre una anomalía genética en los genes para cadenas pesadas, sin encontrarse una delección específica en estos sujetos. Otra alternativa podría ser un defectuoso desarrollo en la maduración y diferenciación de la célula B. Esto se refuerza en el hallazgo de expresión positiva de IgM e IgG en células B que expresan IgA, evidenciando un paro en la maduración normal de la célula B desde una etapa temprana, impidiendo su diferenciación a células plasmáticas. Parece ser que esta incapacidad de los linfocitos B para madurar a células plasmáticas que secretan IgA es el principal defecto en sujetos con déficit de IgA. Además, las células B IgA+ de dichos sujetos no podían ser inducidas in vitro por células T de sujetos sanos [19, 20, 21].

También se ha descrito que en sujetos con déficit de IgA una función defectuosa de los linfocitos T Helper, así como la presencia de células T supresoras que inhiben de forma selectiva la producción de IgA. Así, el DSIgA, podría estar relacionado no sólo con un defecto intrínseco en los linfocitos B, sino también en un defecto en los linfocitos T o incluso se ha sugerido la incompetencia de la red de citoquinas [19, 22, 23] (Figura 6).





**Figura 6:** Posibles causas moleculares del déficit de IgA

Posibles agentes del DSiGA son autoanticuerpos anti-IgA, pudiendo participar en la inducción o persistencia del déficit. In vitro, se ha observado que los anticuerpos anti-IgA inhiben la síntesis de IgA. Esto podría explicar por qué es más frecuente la afectación de hijos cuya madre está afectada que aquellos cuyo padre está afectado. El paso de IgA a través de la placenta podría interferir con el desarrollo del sistema IgA en el niño [24].

Dada la heterogeneidad en la naturaleza del DSiGA, es probable que diferentes etiologías y/o mutaciones genéticas sean causantes de la enfermedad [22]. Se han relacionado con esta enfermedad anomalías cromosómicas incluyendo monosomía 4p, trisomía 8, trisomía 10p, translocación de 10q a 4p, trisomía 21 o síndrome de delección cromosómica 22q11.2 entre otras [25]

En lo referente a anomalías monogénicas identificadas, se han descrito mutaciones en el gen TNFRSF13B en pacientes con DSiGA e IDCV. El gen TNFRSF13B codifica para una proteína llamada TACI que se encuentra en la superficie de las células B, cuya función está relacionada con la maduración y tolerancia en las células B. Aún se desconoce la relación causa-efecto de esta mutación con respecto a la enfermedad, pero dado que ha sido identificada en personas de la misma familia tanto con DSiGA como con IDCV se postula como base común para ambas, o para la progresión de una forma a la otra. Así mismo se han descrito otras mutaciones monogénicas que afectan a la inmunidad celular y humoral, genes asociados con déficits de anticuerpos, fagocitosis defectuosa, disregulación inmune, anomalías en el complemento... etc. [2, 8, 13, 22, 25].

Con respecto al HLA, se ha encontrado un locus predisponente en el cromosoma 6, en la región de las clases II y III de CMH, y el locus DR/DQ se ha señalado como el más relacionado con la predisposición genética a esta enfermedad. Un análisis más detallado, confirmó la asociación entre el DSiGA y el HLA A1-B8-DR3-DQ2. Estos hallazgos podrían constituir la base de las diferencias étnicas/geográficas para la distribución de esta enfermedad, así como mayor predisposición a enfermedades autoinmunes: mayor frecuencia de HLA B8 en enfermedades autoinmunes y DQ2 en enfermedad celiaca [8, 18, 21, 22].

Se ha descrito además la transferencia del déficit de IgA a un niño trasplantado con la médula ósea de su hermano, con idéntico HLA, sugiriendo que los precursores hematopoyéticos en la médula poseen la información para esta deficiencia [19].

### **3.4. ASOCIACIÓN CON DÉFICITS DE OTRAS SUBCLASES DE INMUNOGLOBULINAS**

La inmunodeficiencia común variable o IDCV se identifica por niveles bajos, pero no indetectables, de IgG, IgA y/o IgM en suero, lo que lleva a infecciones recurrentes, sobre todo respiratorias y gastrointestinales. La IDCV no suele tener IgA indetectable, por lo que si nos encontramos con un paciente con IDCV e IgA indetectable en suero deberíamos sospechar un DSiGA que ha evolucionado a IDCV. Se ha sugerido una base genética común para el DSiGA y IDCV dada su reportada agregación familiar conjunta y la similitud en su defecto de las células B. Ambos trastornos comparten características clínicas y también se tiene constancia de progresión desde DSiGA a IDCV en diversos casos. Es interesante que un estudio mostró que mientras que el 23,5% de pacientes con DSiGA y autoinmunidad progresó a IDCV, ningún paciente con DSiGA y sin autoinmunidad asociada progresó a IDCV [26, 27].

Diferentes estudios proponen que el DSiGA puede estar relacionado con el déficit de alguna subclase de IgG, lo cual condicionaría mayor susceptibilidad a infecciones y otras manifestaciones. Dos estudios sugieren con sus hallazgos que el déficit de al menos alguna subclase de IgG está presente en casi la mitad de los pacientes con DSiGA [28, 29]. Parece ser especialmente frecuente el déficit de IgG4 asociado y, sin embargo, también se ha asociado al DSiGA, un aumento compensador de la subclase IgG1 y también en ciertos casos de IgG3 [30].

En la mayoría de los casos, el DSiGA ha sido asociado con atopia y niveles elevados de IgE. Sin embargo, algunos estudios han comunicado niveles bajos o indetectables de IgE en estos pacientes, al igual que se había descrito en algunos casos de ataxia telangiectasia. No obstante, algunos autores han comunicado la simultaneidad de DSiGA e hipogammaglobulinemia IgE (niveles de IgE <1 UI/mL) en un 6-32% de los pacientes [31]. Otros autores ha encontrado que un 1.12% de los pacientes con hipogammaglobulinemia IgE tienen DSiGA asociado [32]. Todos ellos coinciden en que los pacientes con DSiGA e hipogammaglobulinemia IgE tienen mayor frecuencia de enfermedades sistémicas y de déficit de subclases de IgG asociado.

## **4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL DSiGA**

### **4.1. Infecciones**

Muchos pacientes con DSiGA tienen tendencia a desarrollar infecciones recurrentes, especialmente sino-pulmonares, urinarias y gastrointestinales. Esto se debe a que el tracto gastrointestinal, génito urinario y sino-pulmonar son los principales lugares de actuación de la IgA secretora y, en su ausencia, la falta de función ocasiona desbalances en la barrera inmunitaria que se traduce en una mayor frecuencia de infecciones [2, 23]

#### 4.1.1. *Infecciones respiratorias*

Las infecciones del aparato respiratorio constituyen, probablemente, la patología más frecuente en individuos con déficit de IgA. Estas infecciones se deben, sobre todo, a bacterias encapsuladas como *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*. Suelen ser en forma de rinosinusitis, o infecciones pulmonares, siendo la otitis media algo menos común; por otra parte, en niños con esta condición, las infecciones más frecuentes son la faringoamigdalitis, otitis, bronquitis, sinusitis y, menos frecuentemente, neumonía. Los pacientes con DSIgA pueden tener un incremento de IgM gracias que a las células plasmáticas productoras de IgM intentan compensar su función; sin embargo, la IgM secretora no reemplaza a la IgA funcionalmente hablando, especialmente si se trata del tracto respiratorio superior. También se ha señalado anteriormente la asociación con aumento compensador de la subclase IgG1 [8, 22, 25, 30].

Algunos pacientes pueden desarrollar como consecuencia de padecer estas infecciones de forma crónica daño en los órganos. Entre estas secuelas se incluyen por su importancia las bronquiectasias secundarias a infecciones bronquiales crónicas, que llevan a continua inflamación y remodelación destructiva del parénquima; de aquí la importancia en hacer un seguimiento neumológico a los pacientes que sufren de infecciones respiratorias recurrentes. Estas secuelas son especialmente frecuentes si existe una respuesta humoral limitada a los polisacáridos del neumococo, o si el déficit es concomitante con el de alguna subclase de IgG, como IgG2 o IgG4 [2, 8, 23].

#### 4.1.2. *Infecciones gastrointestinales*

Los sujetos con déficit de IgA también tienen mayor tendencia a presentar infecciones y trastornos gastrointestinales dada la alteración en la mucosa del tracto gastrointestinal que facilita la adhesión de patógenos al epitelio, proliferación y establecimiento de parasitosis; la asociación más reconocida sería la giardiasis. Son también comunes las infecciones por *Helicobacter pylori*, *Salmonella spp* y *Campylobacter spp*. Dado que la IgA también es responsable de la modulación y tolerancia de la flora bacteriana [18], su ausencia se traduce en una disregulación de la misma y en un desequilibrio de las especies bacterianas que en condiciones normales serían beneficiosas, perpetuando así también la colonización por microorganismos patológicos.

Debido a que la barrera gastrointestinal protectora es defectuosa en pacientes con déficit de IgA, los protozoos como la *Giardia lamblia* pueden adherirse al epitelio, proliferar y causar infección [2]. Los quistes de *Giardia lamblia* producen trofozoitos que colonizan el intestino delgado, produciendo sintomatología como distensión abdominal, meteorismo, secreciones excesivas, calambres, cólicos o diarrea. El diagnóstico se lleva a cabo examinando las heces en búsqueda de quistes o trofozoitos de *Giardia lamblia*, o también por aspirado duodenal. La carga parasitaria puede ser persistente en pacientes con DSIgA a pesar de tratamiento óptimo con metronidazol [22].

### 4.1.3. COVID-19

La IgA protege las barreras epiteliales y mucosas y modula una potencial excesiva respuesta inmune. Se ha visto que existe una respuesta humoral específica temprana a la infección por SARS-CoV-2 dominada por anticuerpos IgA, lo que contribuye a la neutralización del virus. El déficit de IgA podría explicar una posible causa de enfermedad grave por COVID-19, así como la eficacia sub-óptima de las vacunas en pacientes con esta inmunodeficiencia que ha sido comunicada recientemente [33].

Un estudio realizado en Turquía en 11 pacientes con DSIgA mostró un mayor riesgo de padecer enfermedad grave de COVID-19 que entre los que no presentaban esa inmunodeficiencia (OR=7.79) [34]. En este sentido, un estudio poblacional realizado en Japón estableció que los países en los que la prevalencia de DSIgA en la población es mayor, habían tenido más casos de COVID-19 que aquellos, como Japón, en los que la prevalencia de esta inmunodeficiencia es mucho menor [35].

## 4.2. Trastornos autoinmunes

Los trastornos autoinmunes constituyen una de las manifestaciones clínicas más importantes entre los pacientes con déficit de IgA. Se pueden detectar autoanticuerpos como anticardiolipina, anti-Jo1, antifosfatidilserina o anti-colágeno en estos pacientes. Algunos estudios sugieren que, tras las infecciones recurrentes, las enfermedades autoinmunes constituían la asociación más frecuente al DSIgA [2, 21, 36].

Hay diferentes hipótesis sobre los mecanismos por los cuales en individuos con déficit de IgA existe una mayor incidencia de enfermedades autoinmunes; éstos no son excluyentes entre sí y es posible que intervengan de forma simultánea:

La primera hipótesis se basa en el HLA (Antígeno común leucocitario), dado que ciertos genes de HLA favorecen el desarrollo del déficit de IgA, además de predisponer también para el padecimiento de enfermedades autoinmunitarias. Otra hipótesis se basa en un defecto citogenético, puesto que anomalías en células B, T o redes de citoquinas asociadas con el déficit de IgA predisponen también para la autoinmunidad. También hay quienes apuestan por una mutación monogénica todavía desconocida asociada a ambas; así como la hipótesis de la mímica molecular dada la mayor infiltración de antígenos en la mucosa en ausencia de IgA. Otras hipótesis son la falta de inhibición por parte de IgA para controlar a la baja las rutas inmunes evitando fenómenos autoinmunes, o la falta de aclaramiento y resolución de inmunocomplejos mediada por IgA, que predispone a mayor inflamación y sensibilización [21, 27].

A continuación, se recogen de forma esquemática los posibles mecanismos de autoinmunidad en el DSIgA (Tabla 3):

Tabla 3: Posibles mecanismos de autoinmunidad en el DSIgA	
Modo de autoinmunidad	Mecanismo
HLA	Genes HLA que favorecen el DSIgA predisponen también a los individuos para padecer autoinmunidad.
Citogenético	El DSIgA involucra a defectos en las células B, células T o citosinas, que a su vez predisponen para la autoinmunidad.
Monogénico	Ciertas mutaciones genéticas asociadas con DSIgA y otros síndromes de inmunodeficiencia primaria predisponen para el desarrollo de autoinmunidad.
Mímica molecular	Ante la ausencia de IgA para proteger la barrera mucosa, los patógenos penetran el cuerpo con mayor frecuencia. Con el incremento en la exposición a patógenos, los linfocitos B y T se vuelven más susceptibles a ser sensibilizados a antígenos, lo que provoca que reaccionen de forma cruzada contra auto-antígenos.
Inflamación persistente e inmunocomplejos	El DSIgA interfiere con la resolución de la inflamación y el aclaramiento de inmunocomplejos, por lo tanto, en sistema inmune queda más susceptible a ser sensibilizado por auto-antígenos.
Disregulación de rutas moleculares	La IgA interacciona de forma directa con receptores celulares para atenuar rutas inmunes y proteger contra la autoinmunidad. El estatus de IgA disminuida previene dicha interacción.
Adaptado de Odineal DD et al. "The epidemiology and clinical manifestations of autoimmunity in Selective IgA déficit"	

La autoinmunidad en estos pacientes es más frecuente en adultos y en mujeres, y el cuadro más frecuente es el de púrpura trombocitopénica idiopática, seguido de anemia hemolítica, artritis reumatoide juvenil, tiroiditis o lupus eritematosos sistémico [2, 25]. La prevalencia de déficit de IgA en pacientes con, por ejemplo, LES, se estima en un 2.02%, siendo mayor que en la población general [27]. Las manifestaciones clínicas, severidad o respuesta al tratamiento no parece variar con respecto a pacientes sin déficit de IgA [22].

Los sanitarios deberían tener en mente esta asociación al evaluar a pacientes con déficit de IgA y mantener un grado de sospecha alto en lo que respecta a enfermedades inmunológicas en estos pacientes. En algunos casos, podría ser necesario hacer un cribado para LES, Hipertiroidismo, Hipotiroidismo, Diabetes Mellitus tipo 1, Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerosa, Artritis Reumatoide, Artritis Reumatoide Juvenil, Espondilitis Anquilosante y Vitiligo, pues son las entidades autoinmunes con mayor asociación al DSIgA [13, 21, 27], aunque son muchas las enfermedades autoinmunes que han sido asociadas al DSIgA (Tabla 4).

Hay evidencia de que las dolencias autoinmunes son más frecuentes entre familiares de pacientes con DSIgA. De los parientes de primer grado de sujetos con déficit de IgA, el 10% padecían algún trastorno autoinmune frente al 5% estimado en la población general [2, 23].

Tabla 4: Enfermedades autoinmunes o inflamatorias informadas en asociación a DSIGa	
Enfermedades sistémicas	Enfermedades órgano-específicas
Lupus Eritematoso Sistémico	Diabetes Mellitus tipo 1
Artritis Reumatoide	Miastenia Gravis
Artritis Reumatoide Juvenil	Tiroiditis autoinmune
Enfermedad de Still	Enfermedad de Addison
Sarcoidosis	Anemia Perniciosa
Síndrome de Sjören	Vitiligo
Síndrome de Behçet	Enfermedad de Crohn
Esclerodermia	Colitis Ulcerosa
Poliarteritis Nodosa	Cirrosis Biliar Primaria
Síndrome de Kawasaki	Colangitis Esclerosante Primaria
Dermatomiositis	Hepatitis Crónica autoinmune
	Anemia hemolítica autoinmune
	Púrpura Trombocitopénica Idiopática

Adaptado de Odineal DD et al. "Frequency of selective IgA deficiency in patients with systemic autoimmune disease"

### 4.3. Trastornos digestivos

#### 4.3.1. *Enfermedad celíaca*

Una revisión del 2020 [27] resume los hallazgos de once estudios que han examinado la prevalencia del DSIGa en pacientes con enfermedad celíaca (EC), encontrando una variación de entre 0,55 a 16,67%. Doce estudios evaluaron la prevalencia de EC en pacientes con déficit de IgA encontrando valores de entre 0.63 y 9.9%, en todo caso, en la mayoría de los trabajos superior al 1% que es la prevalencia estimada de EC en la población general. La evidencia disponible sostiene una asociación entre ambas entidades, pero se necesitan más estudios para confirmarla.

Para establecer el diagnóstico de EC el cribado inicial consiste en la determinación de los anticuerpos transglutaminasa de tipo IgA. Al no haber IgA en estos pacientes los anticuerpos anti-endomisio y anti-transglutaminasa IgA dan falsos negativos, con lo que habría que solicitar anticuerpos IgG anti-transglutaminasa. Las nuevas guías ESPGHAN 2020 de la EC ya contemplan esta situación, siendo obligado estudiar la posibilidad de celiaquía en pacientes con este déficit, y obligada la biopsia para la confirmación de diagnóstico en este tipo de pacientes.

#### 4.3.2. *Intolerancia a la lactosa.*

Se ha establecido que los pacientes con DSIGa presentan tendencia a desarrollar infecciones y distintas enfermedades del tracto gastrointestinal. Giardiasis, enfermedad celíaca, colitis ulcerosa o malabsorción en general, son algunas de las manifestaciones que se han vinculado al DSIGa. Dado que la barrera en el sistema intestinal es disfuncionante, la posibilidad de infecciones o penetración de antígenos predispone en efecto a una respuesta inflamatoria anormal que cursa con daño del epitelio intestinal. Este daño puede causar de forma secundaria intolerancia a la lactosa.

A pesar de que algunos estudios han sugerido una correlación entre DSIgA e intolerancia a la lactosa, sin embargo, los resultados no son concluyentes y el análisis parece haber sido realizado únicamente a nivel de actividad de la enzima [37,38]. Además, el déficit de lactasa se ha ligado a su vez a la enfermedad celíaca [39]. No queda claro si este trastorno es secundario al daño gastrointestinal producido por otras comorbilidades o si en efecto se trata de una predisposición genética al déficit de lactasa asociada específicamente al DSIgA.

#### **4.4. Alergias**

Se ha estimado que la primera manifestación del déficit selectivo IgA pueden ser las alergias hasta en un 40% de los casos. Se trata de una reacción de hipersensibilidad que se considera como una desregulación del sistema inmune. Es una enfermedad crónica que se calcula que afecta a un 20% de la población mundial, variando mucho la prevalencia en función de la influencia de diferentes factores como país de origen, etnia o estación del año.

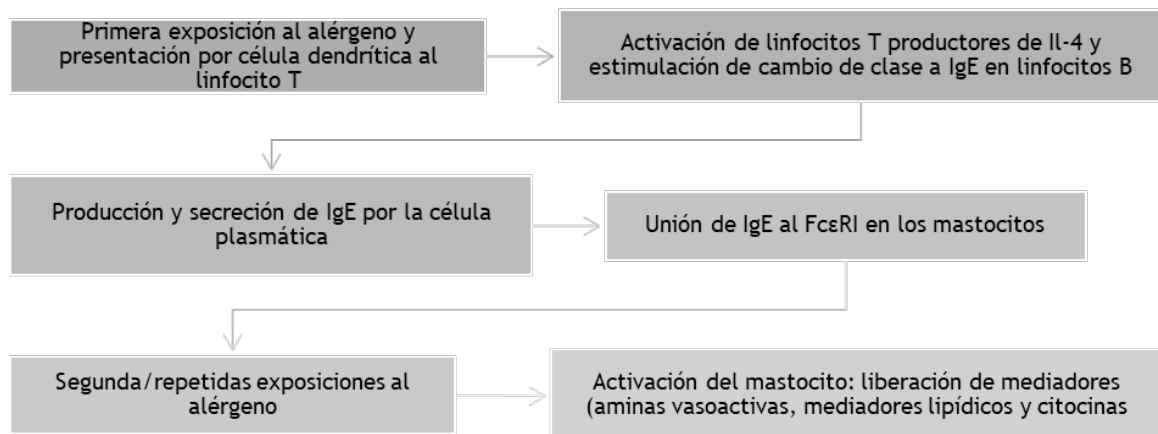
Está ampliamente aceptado que el DSIgA se asocia a alergia y a diversas manifestaciones atópicas como conjuntivitis o rinitis alérgica, asma, urticaria, dermatitis atópica o alergias alimentarias. La hipótesis de alergia en DSIgA se incluye la mayor penetración de alérgenos a través de la mucosa debido al defecto inmunitario y a la disregulación de la microbiota. Debido a la alta prevalencia tanto de enfermedades alérgicas, la alta prevalencia de déficit de IgA, así como la amplia variedad de factores que influyen en ambas, es difícil demostrar la hipótesis de mayor riesgo de alergia en pacientes con déficit de IgA. [8, 22, 23, 25, 27].

El mecanismo de daño en las alergias consiste en una reacción de hipersensibilidad de tipo I o inmediata, mediada por los linfocitos TH2 y la IgE. Requiere una sensibilización inicial con el primer contacto entre el alérgeno y el sistema inmune. En primer lugar, el alérgeno es captado por las células dendríticas u otras presentadoras de antígenos, las cuales procesan el alérgeno en su interior y migrando hacia los linfáticos presentan el antígeno a través de su complejo de histocompatibilidad II a un linfocito T naïve. La presencia de IL-4 en ausencia de otros estímulos inmunitarios permiten la activación de unos factores de transcripción que regulan la diferenciación del linfocito hacia fenotipo TH2, potenciando la expresión de genes de IL-4, IL-5 e IL-13. Estas citoquinas son a su vez responsables de la diferenciación de las células plasmáticas (linfocito B), hacia un fenotipo de producción de cadenas pesadas correspondientes a IgE [40]

Tras este primer contacto la IgE es secretada a la sangre uniéndose de forma rápida a receptores específicos de alta afinidad, los FcεRI de la superficie de mastocitos y basófilos. Estas células quedan así sensibilizadas para que, ante un próximo contacto con el alérgeno, su respuesta sea muy rápida y florida a través de una cascada de señales que culmina en la desgranulación de dichas células. (Figura 7). Los mediadores inflamatorios secretados por estas células son los responsables en gran medida de las diferentes manifestaciones en los tejidos del cuerpo (Tabla 5).

Tabla 5 Mediadores producidos por los mastocitos, basófilos y eosinófilos		
Categoría	Mediador	Función y efectos patológicos
<b>Mastocitos y basófilos</b>		
Almacenados preformados en gránulos citoplasmáticos	Histamina	Aumenta la permeabilidad vascular, estimula la contracción de la célula muscular lisa
	Enzimas: proteasas neutras (tripsina y/o quimasa), hidrolasas ácidas, catepsina G, carbopeptidasa	Degradación de estructuras microbianas; lesión tisular y reestructuración
Principales mediadores lipídicos producidos tras la activación	PDGD <sub>2</sub>	Vasodilatación, broncoconstricción, quimiotaxis del leucocito
	Leucotrienos C <sub>4</sub> , D <sub>4</sub> , E <sub>4</sub>	Broncoconstricción prolongada; secreción de moco; aumento de la permeabilidad vascular
	PAF	Vasodilatación; aumento de la permeabilidad vascular, adhesión del leucocito, quimiotaxis, desgranulación, estallido oxidativo
Citocinas producidas tras la activación	IL-3, TNF, MIP-1 $\alpha$	Proliferación del mastocito; inflamación (reacción de fase tardía)
	IL-4, IL-13	Producción de IgE; secreción de moco
	IL-5	Producción y activación del eosinófilo
<b>Eosinófilos</b>		
Almacenados preformados en gránulos citoplasmáticos	Proteína principal básica, proteína catiónica del eosinófilo	Tóxico para helmintos, bacterias y células del hospedador
	Peroxidasa del eosinófilo, hidrolasas lisosómicas, lisofosfolipasa	Degradación de paredes celulares de helmintos y protozoos; lesión tisular y reestructuración
Principales mediadores lipídicos producidos tras la activación	Leucotrienos C <sub>4</sub> , D <sub>4</sub> , E <sub>4</sub>	Broncoconstricción prolongada; secreción de moco; aumento de la permeabilidad vascular
Citocinas producidas tras la activación	IL-3, IL-5, GM-CSF	Producción y activación de eosinófilos
	IL-8, IL-10, RANTES, MIP-1 $\alpha$ , eotaxina	Quimiotaxis de leucocitos
<p>IL, interleucina; PDG<sub>2</sub>, prostaglandina D<sub>2</sub>; PAF, factor activador de plaquetas; TNF, factor de necrosis tumoral; GM-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos y mastocitos; RANTES, expresada y secretada por el linfocito T normal y regulada por la activación; MIP-1<math>\alpha</math>, proteína inflamatoria del monocito 1<math>\alpha</math></p> <p>Adaptado de Abbas A et al. <i>“Inmunología celular y molecular”</i> (p. 442)</p>		





**Figura 7** Secuencia de acontecimientos de las reacciones por hipersensibilidad inmediata

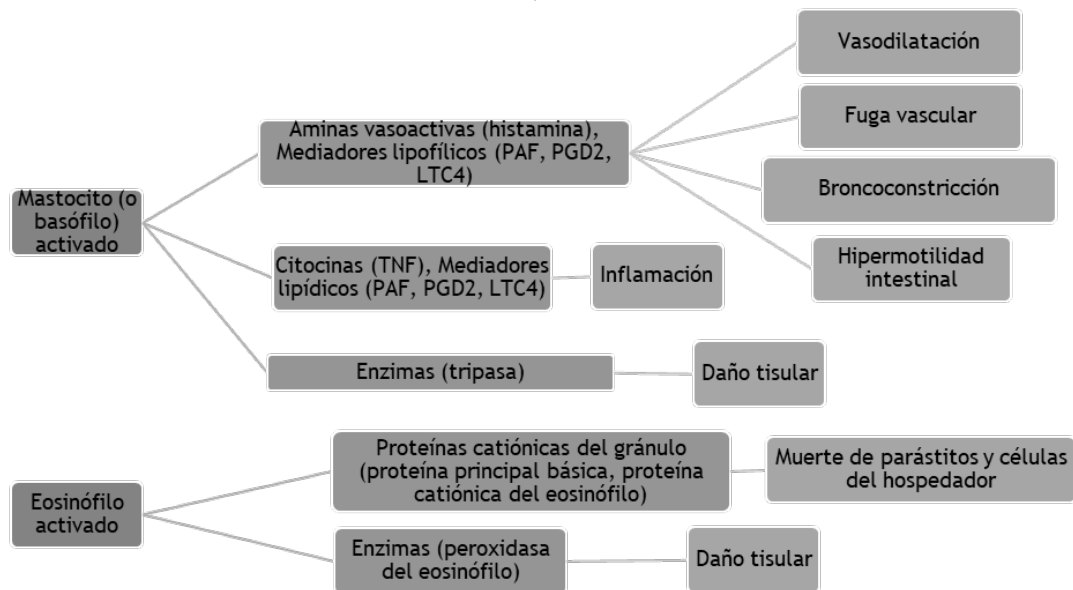
Adaptado de Abbas A et al. *“Inmunología celular y molecular”* (p. 438)

#### 4.5. Reacción anafiláctica a transfusiones de hemoderivados

Los pacientes con niveles indetectables de IgA, en el sentido de que tras un estudio ultrasensible en suero no se detectan “trazas de IgA”, pueden experimentar reacciones de hipersensibilidad, incluso shock anafiláctico, al recibir hemoderivados que contengan pequeñas concentraciones de IgA en el plasma. Esto puede ocurrir al recibir transfusión de concentrado de hematíes, sangre total, plaquetas, plasma fresco congelado o inmunoglobulinas intravenosas. Se ha estimado que alrededor de un 75% de los individuos con DSIgA tienen IgA indetectable por métodos ultrasensibles mientras que el 25% presentan trazas de IgA [41].

Los anticuerpos anti-IgA se han detectado en estos pacientes con ausencia total de IgA, que experimentaron reacciones de hipersensibilidad, por lo que algunos autores les han atribuido un papel patogénico y por tanto pronóstico [41]. Existen dos tipos de anti-IgA, los IgG (con mucho los más frecuentes) y los IgE, ambos pueden estar implicados en las reacciones adversas [2]. Hay muy pocos casos descritos de reacciones por IgE anti-IgA pero en todos ellos se desencadenó una reacción anafiláctica (Figura 8). Los anti-IgA teóricamente sólo se detectarán en muy pocos pacientes con déficit absoluto de IgA, y con una frecuencia estimada de tan sólo 1/1400 [40, 42, 43]. Además, hoy día sólo disponemos de un ELISA comercial para detectar IgG anti-IgA, sin embargo, en la práctica diaria no disponemos de test comerciales que nos permitan identificar los IgE anti-IgA.

Las manifestaciones clínicas de estas reacciones alérgicas consisten en respuestas vasculares y de músculo liso que aparecen rápidamente tras la exposición repetida al alérgeno. Como los mastocitos abundan en tejido conjuntivo y subepitelio, son éstos los lugares más frecuentes de aparición de la reacción inflamatoria. Las reacciones tienen manifestaciones diferentes según los tejidos afectados, como exantemas cutáneos, congestión sinusal, broncoconstricción con dificultad respiratoria, dolor abdominal, diarrea y choque. La anafilaxia es la forma sistémica más extensa; en ella los mediadores derivados del mastocito pueden causar la constricción de la vía respiratoria hasta el punto de la asfixia, produciendo un colapso cardiovascular que degenera en choque y muerte del paciente. [2]



**Figura 8** Efectos biológicos de los mediadores de la hipersensibilidad inmediata

Adaptado de Abbas A et al. "Inmunología celular y molecular" (p. 446),

Además, este problema requiere especial consideración pues, mientras que la transfusión de hemoderivados estaría a priori contraindicada en estos sujetos precisamente por este motivo, aquellos que progresan a IDCV encuentran en la transfusión de Inmunoglobulinas intravenosas una de sus principales líneas de tratamiento. Los pacientes con IDCV se benefician de la terapia con transfusión de inmunoglobulinas de cara a la prevención de infecciones bacterianas severas y sus complicaciones [26], sin embargo, en estos pacientes pueden ser necesarias medidas especiales como descartar la presencia de IgE anti-IgA o terapia de desensibilización [44]. En los pacientes con DSIgA deben emplearse siempre hemoderivados depleccionados de IgA.

#### 4.6. Neoplasias/linfomas

La asociación entre inmunodeficiencia y desarrollo de neoplasias se basa en la observación de una mayor frecuencia de tumores malignos en sujetos con alteraciones genéticas que llevan a la inmunodeficiencia y a un mayor riesgo de cáncer entre pacientes inmunodeprimidos [45]. A pesar de que no se conoce por completo el proceso por el cual una anomalía en la inmunidad celular o humoral puede llevar al desarrollo de una neoplasia, es lógico pensar que los mecanismos responsables de la eliminación o control de células con crecimiento anormal pueden ser defectuosos en estos sujetos.

Diversos estudios evidencian un incremento en el riesgo de los pacientes con déficit de IgA de padecer cáncer, especialmente cáncer gástrico y linfoproliferativo. Debe reseñarse, además, que el déficit de IgA ha sido relacionado con la enfermedad celíaca, y ésta a su vez con el cáncer gástrico; similarmente sucede que los sujetos con DSIgA son susceptibles de progresar a IDCV y ésta a su vez se ha relacionado con procesos linfoproliferativos: es por ello que no se puede excluir la posibilidad de que este grupo contribuya en exceso al cálculo del riesgo [46].

## **Justificación y objetivos**

Siendo el DSIgA la inmunodeficiencia primaria más común, sus manifestaciones clínicas y el impacto real en la salud de los pacientes, son poco conocidos. Se acepta en general que la mayoría son asintomáticos, por lo que el DSIgA no se incluye en el diagnóstico diferencial ni se busca en el proceso diagnóstico. Por eso, en muchos casos, el DSIgA es un hallazgo incidental cuya trascendencia es cuestionada.

### **OBJETIVO PRIMARIO:**

Analizar el espectro de manifestaciones clínicas y analíticas que presentan los pacientes adultos con DSIgA diagnosticados y seguidos, en una Consulta Específica de Enfermedades Sistémicas e Inmunopatología del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

1) Determinar la presencia de anticuerpos anti IgA en esta población, así como la frecuencia con la que los pacientes con DSIgA presentan trazas de IgA en sangre (es decir no una ausencia absoluta).

2) Evaluar la respuesta serológica de estos pacientes a las vacunas frente al SARS-CoV-2 y establecer si tienen mayor frecuencia de padecer Covid-19 que la población general y si en los que la han sufrido reviste mayor gravedad.

3) Analizar la prevalencia de déficit de lactasa, enfermedad celíaca y otras enfermedades autoinmunes en los pacientes de nuestra cohorte.

## Pacientes y métodos

### PACIENTES:

Se ha realizado un estudio prospectivo sobre una cohorte con todos los pacientes adultos (mayores de 18 años) atendidos en la Consulta de Enfermedades Sistémicas e Inmunopatología (ESIP) desde su creación en enero de 2014 hasta el 31 de marzo de 2022. Desde 2014 hasta la actualidad, en la consulta se han atendido más de 4000 pacientes nuevos a los que se les ha solicitado cuantificación de inmunoglobulinas. Todos aquellos a los que se les detectó DSIgA fueron incluidos en esta cohorte. También se incluyeron los pacientes con DSIgA, en principio asintomáticos, detectados en el estudio poblacional de prevalencia de esta enfermedad realizado en nuestra área sanitaria [9]. Se incluyeron en este estudio todos aquellos que cumplían los criterios que se muestran a continuación y aceptaron participar (Tabla 6):

Tabla 6: Criterios de inclusión y de exclusión
<b>Criterios de inclusión:</b>
Niveles séricos de IgA total <7 mg/dL en al menos dos determinaciones separadas en el tiempo por tres meses o más.
Niveles séricos normales o ligeramente elevados de IgG total y de IgM.
Ser mayor de edad (más de 18 años).
Dar su consentimiento para ser incluidos en el presente estudio.
<b>Criterios de exclusión:</b>
Se excluyeron aquellos pacientes en los que el déficit de IgA era secundario a tratamientos inmunosupresores o enfermedades específicas que causan hipogammaglobulinemia adquirida.
Se excluyeron todos los que rehusaron participar en el estudio.

### ESTUDIO POBLACIONAL DE A ESTRADA:

Dicho estudio se inició en el año 2012. En esa fecha A Estrada (municipio de la provincia de Pontevedra perteneciente al área sanitaria de Santiago de Compostela) tenía censada una población de 18.474 mayores de 18 años de edad de los cuales se seleccionaron al azar, pero estratificados por edad, 3500 ciudadanos que figuraban en la base de datos del Servicio Galego de Saúde. Dicho registro público incluye más del 95% de la población y contiene el nombre, fecha de nacimiento, dirección y Médico de Familia asignado a cada uno de los afiliados. Se llevó a cabo una estratificación por edades. Un programa informático generó al azar una muestra de 500 personas en cada grupo de edad. De los 3500 individuos seleccionados, 2230 no presentaban criterios de exclusión (demencia, retraso mental, enfermedad cerebrovascular, cáncer terminal, o incapacidad para comunicarse). Tras explicarles la naturaleza del registro, 1516 individuos decidieron participar y firmaron el consentimiento informado (tasa global de participación 68%). El número de mujeres que aceptaron ser incluidas fue mayor que el de

varones (71% vs 65%). Sus médicos de familia los fueron, para realizar de manera presencial una evaluación global que incluyó: entrevista clínica estructurada con los aspectos más relevantes para la salud general y analítica completa, con niveles séricos de inmunoglobulinas.

A los pacientes 4 pacientes con DSIgA detectados en el estudio poblacional, se les ofertó una evaluación clínica y seguimiento en la Consulta de Enfermedades Sistémicas e Inmunopatología, realizándose idéntico protocolo de estudio que en el resto de pacientes con DSIgA seguidos en dicha consulta.

También se incluyó en este trabajo una alumna de medicina con DSIgA diagnosticado en la infancia.

## MÉTODOS:

Las variables analizadas en cada paciente mediante la entrevista presencial, la revisión del historial clínico personalizado (IANUS) y las determinaciones analíticas solicitadas, se recogen a continuación (Tabla 7).

Tabla 7: Variables analizadas
Se recogió el antecedente de infecciones respiratorias de vías altas (cuadros catarrales, amigdalitis, sinusitis, otitis, ...) y neumonías, así como episodios previos de infecciones urinarias. También se hizo estudio de parásitos en heces.
Específicamente se investigó la fecha de la última dosis de vacuna contra el Covid-19 y la fecha en que se les midieron los anticuerpos IgG frente al Covid-19. Así mismo, se incluyó en la entrevista con cada paciente si habían sufrido el Covid-19 (diagnosticado por PCR y/o test de antígenos positivos más síntomas compatibles), la gravedad y duración de la misma, datos que además constaban en el archivo informatizado.
Se les realizó una entrevista dirigida sobre síntomas que pueden sugerir la presencia de alergias, asma y rinitis. Cuando la historia clínica era compatible, se solicitaba un estudio dirigido por parte del Servicio de Alergología
Se llevó a cabo una anamnesis detallada para detectar enfermedades autoinmunes sistémicas y en los estudios analíticos realizados se incluyó un panel de autoanticuerpos
Se hizo despistaje de enfermedad celíaca por medio de estudio inmunológico, solicitando anticuerpos anti-transglutaminasa IgG y estudio genético de haplotipos de riesgo para dicha enfermedad. En los pacientes en los que persistía la sospecha clínica se realizó endoscopia digestiva alta con biopsias de duodeno distal.
Cuando referían molestias digestivas se les solicitó test de sobrecarga oral de lactosa, que en caso de ser positivo se completó con el estudio genético específico para detectar la hipolactasia del adulto.
Se vigiló de manera especial la aparición de neoplasias benignas o malignas en estos enfermos
Se les preguntó específicamente y se revisó el historial completo en el cual, en caso de haberlos recibido constarían las transfusiones de sangre, plasma, IGIV u otros hemoderivados para comprobar si había algún antecedente de reacciones alérgicas o anafilaxia.
Además de todos los parámetros analíticos habituales y de aquellos solicitados tras realizar una anamnesis completa, en estos enfermos se solicitaron: niveles séricos ultrasensibles de IgA, subclases de IgA (IgA1 e IgA2), niveles séricos de inmunoglobulina E total, anticuerpos IgG anti-IgA y serología frente al Covid-19 tras la última vacunación recibida en el momento de realizar el estudio.

### ***Estudios de laboratorio***

La determinación de los niveles séricos de IgA fueron realizados mediante nefelometría (Sistema BNII™, Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Alemania). Las concentraciones séricas totales de IgG e IgM totales también se determinaron mediante un ensayo de nefelometría comercial utilizando un dispositivo BN-II (Dade Behring, Marburg, Alemania).

Determinación niveles séricos ultrasensibles de IgA se realizaron también por inmunonefelometría en un laboratorio externo de referencia.

Determinación IgE total: Las concentraciones séricas de IgE total se determinaron mediante un inmunoensayo enzimático quimioluminiscente comercial (Immulate, Siemens Medical Solutions, Gwynedd, Reino Unido).

Determinación de subclases de IgG: Las muestras de suero se almacenaron congeladas hasta su uso. Las subclases de IgG se midieron mediante turbidimetría utilizando un kit comercialmente disponible (The Binding Site Limited, Birmingham, Reino Unido) en un analizador SPA-PLUS™ (The Binding Site) siguiendo estrictamente las instrucciones del fabricante. Es un kit inmunoturbidimétrico operado en el analizador SPA-PLUS®. Para la cuantificación de IgG1 e IgG2, el ensayo emplea anticuerpos monoclonales y monoespecíficos; mientras que los reactivos para la determinación de IgG3 e IgG4 consisten en anticuerpos policlonales monoespecíficos recubiertos de partículas de látex de poliestireno.

Los valores de referencia de nuestro laboratorio para las principales variables analíticas fueron los siguientes: se establece IgA ultrasensible indetectable <0.08mg/dL, por lo que aquellos cuyo valor fuese superior se consideran pacientes con trazas de IgA. Los anticuerpos IgE se miden por la técnica de ELISA y se considera déficit selectivo de IgE valores <2,5UI/mL]. Los valores de referencia para la IgM fueron entre 40-230mg/dL. También se toman las referencias de la IgG total sérica (700-1600mg/dL), IgG1 (490-1140mg/dL), IgG2 (150-640mg/dL), IgG3 (20-110mg/dL), IgG4 (8-140 mg/dL). En la vitamina D se establecen como valores de insuficiencia en < 40ng/ml, y déficit en < 40ng/ml. Para los autoanticuerpos anti-IgA se toman como valores de referencia (<551Ud/ml), por debajo de ese nivel, lo consideramos negativo.

### ***Estudios genéticos***

Estudio genético de enfermedad celíaca: Los antígenos de clase II (HLA-DQ2, HLA-D8) fueron tipificados con el siguiente procedimiento. El ADN se extrajo de las muestras sanguíneas usando Wizard Genomic DNA Purification kit (Promega, USA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las concentraciones de ADN fueron determinadas por espectrometría ajustadas para la PCR a tiempo real. Se utilizaron primers específicos para los alelos. La PCR en tiempo real permite amplificar y cuantificar el producto.

Test genético de hipolactasia del adulto: Genotipado del SNP C/T (-13910pb) (rs4988235) corriente arriba del locus LCT mediante amplificación por PCR y posterior secuenciación. El genotipo C/C se asocia con actividad muy baja de lactasa y por lo tanto hipolactasia del adulto.

### ***Aspectos éticos del estudio***

En lo que respecta a aspectos éticos, a todos los pacientes se les explicó la naturaleza del estudio y dieron su consentimiento por escrito para participar en el mismo. En todos los casos, los datos clínicos y analíticos de cada paciente fueron introducidos de manera anonimizada en una hoja de cálculo, para proteger completamente la confidencialidad.

### ***Análisis estadístico***

Los datos clínicos y analíticos fueron recogidos en una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel versión 2016. Las variables cuantitativas fueron plasmadas directamente mientras que las variables cualitativas se tomaron como dicotómicas (sí/no), representándose como 1/0 para poder llevar a cabo el análisis estadístico.

Para los datos demográficos como edad, fumador/no fumador, nº de cigarrillos/día, fueron útiles las herramientas de “promedio”, “mediana” y “contar.si”, así como las funciones básicas de “suma” y “división” del propio programa.

Para el cálculo de frecuencias de las diferentes variables tanto cuantitativas (sí/no) para las manifestaciones como las cualitativas en las que se establecieron puntos de corte, se han utilizado así mismo las distintas herramientas que ofrece el programa Microsoft Excel, entre las que destacan la función “contar.si” para facilitar el cómputo.

## Resultados y discusión

### RESULTADOS

Se incluyeron 19 pacientes adultos de los cuales 13 (68%) eran mujeres y 6 (32%) hombres. La edad media fue de 40,7 años (rango: 23-70). De estos 19 sujetos, 14 se incluyeron tras ser remitidos a la consulta de ESIP y, por lo tanto, padecían algún tipo de dolencia en el momento del diagnóstico, no se considerándose asintomáticos. Los 5 restantes se localizaron 4 en la cohorte de A Estrada y 1 era una alumna de medicina que en la infancia había sido diagnosticada con déficit de IgA. Para la mayoría de los análisis de distintas variables estratificaremos a los sujetos en estos dos grupos: aquellos que fueron sintomáticos al diagnóstico (remitidos desde la consulta de ESIP) y aquellos asintomáticos en el momento del diagnóstico.

Una de las pacientes del grupo de la consulta de ESIP falleció en noviembre de 2019 a los 70 años; aunque muchos de sus antecedentes ya estaban recogidos en nuestra base de datos, hay variables para las que no nos constan sus cifras, y otras para las que no aplicaría (por ejemplo, datos sobre el COVID-19). Así mismo, ha sido difícil localizar a dos de los sujetos para la entrevista y recogida de análisis, por lo que los datos en algunos casos serán limitados.

Las características demográficas de todos ellos se detallan a continuación (Tabla 8):

Tabla 8: Datos demográficos y clínica más relevante			
	Sintomáticos (n=14)	Asintomáticos (n=5)	Total (n=19)
Mujeres	10 (71%)	3/5 (60%)	13/19 (68%)
Media Edad	41,1±10,6 años	39,6±10,5 años	40,7±10,6 años
Fumadores	6 (43%)	2 (40%)	8 (42%)
Cigarrillos/día	10	11	10
Clínica infecciosa	11/13 (65%)	4/4 (100%)	15/17 (88%)
Autoinmunidad	11/14 (79%)	2/3 (100%)	13/17 (76%)
Atopia	7/14 (50%)	3/3 (100%)	10/17 (59%)
Clínica digestiva	5/13 (38%)	2/3 (66%)	7/16 (44%)
Neoplasia	4/14 (29%)	0/4 (0%)	4/18 (22%)
Manifestaciones clínicas o analíticas	13/14 (93%)	4/4 (100%)	17/18 (94%)

Los grupos “sintomáticos” y “asintomáticos” fueron homogéneos en cuanto a la edad y tampoco hubo diferencias en edad estratificando los grupos por sexo.

Un porcentaje significativo de nuestra muestra fue fumadora (42%). Si bien es cierto que se distribuyen de forma homogénea entre ambos grupos de sintomáticos y asintomáticos y por



sexo, los hombres fumaban más cigarrillos/día que las mujeres. También conviene destacar que mientras que sólo 1 mujer fumaba más de 5 cigarrillos/día, todos los hombres fumaban 10 o más (Tabla 9).

***Datos analíticos:***

Los siguientes datos fueron recogidos a partir de muestras de sangre de los pacientes. Se encontraron trazas de IgA en 3 pacientes (38%), niveles indetectables de IgE en 7 (38%), deficiencia de subclases de IgG en 2 sujetos del grupo de sintomáticos. Un paciente del grupo de sintomáticos evolucionó a inmunodeficiencia común variable, con IgM 29 mg/dL, IgE <1UI/mL e IgG 248 mg/dL. Se ha detectado aumento compensador de IgM en 4 sujetos del grupo de sintomáticos, lo que representa un 24% del total. Los niveles de vitamina D estaban descendidos en la totalidad de los pacientes analizados. La tabla 9 recoge a continuación los hallazgos más significativos:

Tabla 9: Datos analíticos						
	Sintomáticos		Asintomáticos		Total	
	Nº absoluto	Porcentaje	Nº absoluto	Porcentaje	Nº absoluto	Porcentaje
Trazas de IgA en sangre	2/7	(29%)	1/1	(100%)	3/8	(38%)
IgA indetectable	5/7	(71%)	0/1	(0%)	5/8	(63%)
Anticuerpos anti-IgA	1/10	(10%)	0/1	(0%)	1/11	(9%)
Déficit subclase IgG	2/14	(14%)	0/3	(0%)	2/17	(12%)
Déficit selectivo IgE <2.5	5/14	(36%)	4/5	(80%)	9/19	(47%)
Elevación IgM compensador	4/14	(36%)	0/3	(0%)	5/17	(29%)
Déficit de Vitamina D	6/11	(55%)	3/3	(100%)	9/14	(64%)
Insuficiencia Vitamina D	11/11	(100%)	3/3	(100%)	14/14	(100%)

Conviene hacer especial mención al déficit de IgE, pues, aunque el DSIgA se ha asociado clásicamente a atopía y aumento de IgE, casi la mitad de nuestros pacientes tienen déficit selectivo de IgE (9/19).

***Complicaciones infecciosas:***

Las infecciones recurrentes fueron uno de los síntomas más frecuentemente encontrados en nuestra cohorte de pacientes. Nos contaban datos de 17 pacientes, 13 (76%) en el grupo de sintomáticos y 4 (24%) en el de asintomáticos. Un total de 15 (88%) pacientes habían presentado manifestaciones infecciosas. En la tabla 10 reflejamos los datos recogidos en este ámbito.

	Sintomáticos (n=13)		Asintomáticos (n=4)		Total (n=17)	
	Nº absoluto	Porcentaje	Nº absoluto	Porcentaje	Nº absoluto	Porcentaje
Infecciones de repetición en infancia	10	(77%)	3	(75%)	13	(76%)
Historia de neumonía	2	(16%)	0	(0%)	2	(13%)
Giardia	1	(9%)	0	(0%)	1	(8%)
Parásitos	1/10	(10%)	-	-	1/10	(0%)
ITU	4	(40%)	2	(67%)	6	(46%)
Clínica infecciosa total	11	(65%)	4	(100%)	15	(88%)

### ***DSIgA y SARS-CoV-2:***

Del total de 18 pacientes (una paciente falleció antes de que se iniciara la pandemia), todos recibieron las vacunas frente al SARS-CoV-2, exceptuando 2 pacientes no vacunados por voluntad propia (negacionistas). De los 16, contaban con la pauta completa (3 dosis) 13 de ellos y 3 contaban con 2 dosis (no recibieron la tercera dosis por haber pasado el COVID-19). Se realizaron mediciones de la respuesta humoral frente al COVID-19. A continuación resumimos los datos con respecto a la COVID-19 (Tabla 11):

	Sintomáticos (n=13)		Asintomáticos (n=5)		Total (n=18)	
	Nº absoluto	Porcentaje	Nº absoluto	Porcentaje	Nº absoluto	Porcentaje
Pauta completa (3 dosis)	9/13	(69%)	4/5	(80%)	13/18	(72%)
2 dosis*	2/13	(15%)	1/5	(20%)	3/18	(16%)
0 dosis	2/13	(15%)	0/5	(0%)	2/18	(11%)
Respuesta humoral	9/10	(90%)	3/3	(100%)	12/13	(92%)
No respuesta	1/10	(10%)	0/3	(0%)	1/13	(7%)
40-100	0/10	(0%)	0/3	(0%)	0/13	(0%)
100-1000	1/10	(1%)	0/3	(0%)	1/13	(7%)
> 1000	8/10	(8%)	3/3	(100%)	11/13	(85%)
Infección por COVID-19	7/13	(54%)	4/5	(80%)	11/18	(61%)
2020	0/13	(0%)	0/5	(0%)	0/18	(0%)
2021	0/13	(0%)	0/5	(0%)	0/18	(0%)
2022	7/13	(54%)	4/5	(80%)	11/18	(61%)
Nº episodios por COVID-19	7	-	4	-	11	-
Ingreso o COVID-19 grave	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)

\*Recibieron sólo 2 dosis aquellos que contrajeron la infección antes de les correspondiese la última dosis

Nos consta que 11 pacientes se han infectado de COVID-19, de los cuales, el 64% contaban con 3 dosis al momento de la infección (1 no tenía ninguna dosis). Según nuestros registros, la fecha de la última dosis de vacuna fue anterior en todos los casos a la de infección. Ningún paciente requirió ingreso, por lo tanto, no cumplieron criterios de gravedad. Fue indetectable la respuesta humoral del paciente sin vacunar a pesar de haber contraído la infección.

### ***Manifestaciones autoinmunes:***

En cuanto a las enfermedades autoinmunes, fueron un hallazgo muy común en nuestra cohorte, habiendo sido diagnosticados 13 (76%) sujetos de con alguna enfermedad autoinmune y se detectaron autoanticuerpos en el 52% de los pacientes. Hubo pacientes que presentaron más de un diagnóstico autoinmune, y pacientes que presentaron más de un tipo de anticuerpos. No presentaron ningún tipo de autoinmunidad 4 pacientes (24%).

Las manifestaciones autoinmunes más frecuentes fueron Raynaud, aftas orales y psoriasis. Los autoanticuerpos más frecuentemente detectados fueron los ANA o anticuerpos antinucleares en un 27%. Además, también hubo pacientes con otros autoanticuerpos positivos: 2 pacientes con anticuerpos antimitocondriales, 1 con anti-ATP-asa gástrica, 1 con antitransglutaminasa y 1 con Coombs positivo. En un mismo paciente fueron encontrados anticardiolipina, anti-glucoproteína  $\beta 2$ , y antimitocondriales. Los diagnósticos autoinmunes específicos y detalles de prevalencia se documentan a continuación (Tabla 12).

	Sintomáticos		Asintomáticos		Total	
	Nº absoluto	Porcentaje	Nº absoluto	Porcentaje	Nº .absoluto	Porcentaje
Enfermedad autoinmune	11/14	(79%)	2/3	(67%)	13/17	(76%)
Pacientes con más de una enfermedad autoinmune:	4/14	(29%)	1/3	(33%)	5/17	(29%)
Autoanticuerpos totales	7/14	(50%)	1/3	(33%)	8/17	(47%)
ANA	4/14	(29%)	0/3	(0%)	4/15	(27%)
Otros autoanticuerpos	3/5	(60%)	1/3	(33%)	4/8	(50%)
Pacientes con más de un autoanticuerpo positivo:	1/14	(7%)	1/3	(33%)	3/17	(18%)
Autoinmunidad total	11/14	(79%)	2/3	(67%)	13/17	(76%)
Enfermedades autoinmunes	Raynaud (5) Aftas orales (3) Psoriasis (2) PTI (1) Sjören/Síndrome seco (2) Paniculitis (1)	E. Behçet (1) Artropatía (1) Morfea (1) Celiacía (1) Granulomas (1) Neutropenia (1)	Hepatitis autoinmune (1) Hepatitis con granulomas (1) Cirrosis biliar primaria (1) Gastritis atrófica con agregados linfoides (1) Anemia hemolítica autoinmune (1) Sarcoidosis-like (1)			

### ***Manifestaciones alérgicas:***

También se recopilaron los datos de las manifestaciones atópicas en nuestros pacientes (Tabla 13). Nos constan los datos de 17 pacientes en el registro de manifestaciones atópicas, 14 (82%) del grupo de sintomáticos (íntegro) y 3 (18%) del grupo de asintomáticos. A continuación, se compendian los resultados en este ámbito (Tabla 13)

<b>Tabla 13: Manifestaciones alérgicas en nuestra cohorte de pacientes</b>						
	Sintomáticos (n=14)		Asintomáticos (n=3)		Total (n=17)	
	Nº absoluto	Porcentaje	Nº absoluto	Porcentaje	Nº absoluto	Porcentaje
Asma	4/14	(29%)	2/3	(67%)	6/17	(35%)
Rinitis	7/14	(50%)	3/3	(100%)	10/17	(59%)
Hipersensibilidad	3/14	(23%)	2/3	(67%)	5/17	(31%)
Ácaros	3/14	(21%)	1/3	(33%)	4/17	(24%)
Pólenes	0/14	(0%)	1/3	(33%)	1/17	(6%)
Dermatitis atópica	0/14	(0%)	2/3	(67%)	2/17	(13%)
Clínica atópica total	7/14	(50%)	3/3	(100%)	10/17	(59%)

### ***Enfermedades digestivas:***

Las manifestaciones digestivas fueron un hallazgo frecuente en nuestra cohorte de pacientes. La diarrea fue un síntoma frecuente hallado en 6/16 sujetos (38%). Además, en 9 pacientes con síntomas compatibles se investigó sobre el déficit de lactasa mediante el test del aliento, de los cuales 4 dieron positivo y se confirmó el diagnóstico mediante la determinación genética del locus correspondiente (C/C). En 8 pacientes se estudió el haplotipo HLA DQ2/DQ8 para investigar la predisposición a padecer enfermedad celíaca. Los resultados de dichas pruebas se muestran a continuación (Tabla 14):

<b>Tabla 14: Manifestaciones digestivas en nuestra cohorte de pacientes</b>						
	Sintomáticos		Asintomáticos		Total	
	Nº absoluto	Porcentaje	Nº absoluto	Porcentaje	Nº absoluto	Porcentaje
Diarrea	5/13	(38%)	1/3	(33%)	6/16	(38%)
Enfermedad celíaca	0/7	(0%)	1/1	(100%)	1/8	(20%)
Haplotipo celiaquía	5/6	(83%)	1/1	(100%)	6/7	(86%)
Intolerancia a la lactosa	4/8	(50%)	0/1	(0%)	4/9	(44%)
Giardiasis	1	(9%)	0	(0%)	1	(8%)
Parásitos	1/10	(10%)	-	-	1/10	(0%)
Clínica digestiva total	5/13	(38%)	2/3	(67%)	7/16	(44%)

### ***Enfermedades neoplásicas:***

Encontramos patología tumoral, 3 sujetos (16%) han sido diagnosticados con neoplasia (colon, mama y páncreas).

### ***Reacciones a hemoderivados:***

De entre nuestros 19 sujetos, 2 recibieron transfusiones de hemoderivados y ninguno tuvo reacción anafiláctica posterior.

## **DISCUSIÓN**

Hemos comparado los resultados de este trabajo con los de estudios previos que investigaban las manifestaciones clínicas del DSIGa. Hemos seleccionado para la siguiente tabla comparativa, estudios que incluían series de pacientes adultos (o en su defecto adultos y niños), excluyendo aquellos artículos que consideraban exclusivamente población pediátrica (Tabla 15).

<b>Tabla 15: Comparación de las manifestaciones clínicas halladas entre nuestro estudio y otros.</b>										
Autor, año	País	Tipo estudio	de Tipo Pa.	Nº Pa	Infec n°, (%)	Alergia n°, (%)	AI* n°, (%)	Tumores n°, (%)	Ref	
Nuestro estudio, (2022)	España	Cohor. prosp.	A	19	15/17 (88%)	10/17 (59%)	14/17 (82%)	3/17 (18%)		
Wei Wang et al. (2020)	China	Cohor. retr.	P/A E=13	43*	29/43 (67%)	6/43 (13%)	13/43 (30%)	37/43 (30%)		
Jorgensen et al. (2013)	Islandia	Casos- controles	A E = 48	32	>27/32 (>84%)	15/32 (47%)	8/32 (25%)	NA		
Aghamohammadi et al. (2011)	Irán	Casos- controles	P/A E =12	28	25/28 (89%)	NA	9/28 (32%)	NA		
Aghamohammadi et al. (2009)	Irán	Cohor. prosp.	P/A E =9	37	35/37 (94%)	31/37 (84%)	10/37 (27%)	NA		
Edwards et al. (2004)	EEUU	Cohor. retr.	P/A E =27	127	63 (50%)	16 (13%)	34 (28%)	9 (7%)		
Pa. (Pacientes), E (Mediana de edad), E (Media de edad), coh. (cohorte), prosp. (prospectiva), retr. (retrospectiva), comp. (comparada con grupo control), A (adultos), P (pediátricos), Infec (infecciones), AI (autoinmunidad), NA (No aplica), Ref (referencia bibliográfica) Subrayado en gris estudios que contienen población exclusivamente adulta *43 pacientes (14 propios y 29 de la literatura)										

Tan sólo hemos encontrado un estudio, en el que se analizasen exclusivamente adultos con DSIGa. El tamaño muestral de dicho estudio es similar al nuestro. Este estudio, además, se centra, sobretudo, en detallar de forma pormenorizada las manifestaciones infecciosas, por lo

que es posible que la autoinmunidad y la atopia no haya sido investigada con tanta profundidad como nuestro trabajo.

Para nuestro trabajo hemos indagado y recogido de forma pormenorizada diferentes tipos de manifestaciones infecciosas, autoinmunes y atopia entre otras. Hemos encontrado una prevalencia de infecciones recurrentes similar a otros estudios, y una frecuencia notablemente mayor de enfermedades autoinmunes. El espectro de enfermedades autoinmunes detectadas en nuestra cohorte de pacientes ha sido diverso, encontrando 8 que se pueden calificar como graves (Anemia hemolítica autoinmune, Hepatitis autoinmune, enfermedad de Behçet...). La prevalencia de alergia o atopia en general varía mucho según el estudio, esto podría estar relacionado con la mayor o menor progresión de cada población estudiada a déficit absoluto de IgE. Sobre la relación entre alergia y DSIgA se ha llevado a cabo una revisión publicada en el 2022 [8] que concluyó que a pesar de la falta de uniformidad de resultados y de que sea un tema todavía pendiente de mayor indagación, está aceptado que los pacientes con DSIgA tiene mayor riesgo de padecer enfermedad atópica.

La literatura disponible no parece determinante en cuanto a la verdadera asociación entre DSIgA y la intolerancia a la lactosa por déficit de lactasa congénita. En nuestro estudio, se le ha realizado el test de aliento a diez sujetos sintomáticos, de los cuales en cuatro hemos confirmado el diagnóstico mediante genotipo C/C (déficit de lactasa). A pesar de que el daño ocasionado por la EC pudiese causar malabsorción, daño intestinal e hipolactasia secundaria, en el caso de nuestros pacientes el déficit de lactasa viene determinado genéticamente de forma independiente al daño por una posible EC. Dicho esto, de acuerdo con nuestra búsqueda, no existe ningún estudio hasta la fecha en el que se analice el déficit de lactasa en pacientes con DSIgA. De la literatura disponible, algún trabajo analiza la intolerancia mediante test de aliento, no pudiendo diferenciar un déficit secundario a malabsorción por EC u otro tipo de trastorno digestivo. Se trata de un número considerable de resultados positivos confirmados en comparación con el número de test que hemos realizado, por lo que pensamos que efectivamente en estos casos, el DSIgA está en relación con el déficit de lactasa congénita.

Dada la reciente aparición de la pandemia por SARS-COV-2, la comunidad científica se ha visto obligada a avanzar rápidamente en los conocimientos sobre la fisiopatología y posibles tratamientos y medidas preventivas para hacer frente a la situación de emergencia. Muchos de los esfuerzos han ido dirigidos hacia posibles vacunas y tratamientos, así como asociación con las enfermedades más prevalentes, quedando a un lado el estudio de la relación con otras consideradas menos relevantes. En el caso del DSIgA, la literatura respecto al COVID-19 es bastante limitada. Únicamente interesa reseñar un estudio antes mencionado con 11 pacientes en Turquía [] que concluyó un mayor riesgo de padecer enfermedad grave en este grupo de población al compararlo con un grupo sano. Sin embargo, en nuestro estudio, pudimos acceder al historial de dieciocho pacientes con DSIgA, encontrando que once (61%) habían padecido la enfermedad y ninguno presentó síntomas de gravedad ni requirió ingreso hospitalario. Por lo tanto, no parece, según nuestros registros, que los pacientes con DSIgA tengan mayor riesgo de infección grave por COVID-19. También es justo señalar, que la edad media del grupo de Turquía (55 años) fue superior a la de nuestro grupo (39 años), lo cual puede influir en el

pronóstico de los pacientes. En este sentido también conviene señalar que su propio grupo de comparación tenía una edad media inferior (49 años) a la de su grupo con DSIgA.

Todos nuestros pacientes cumplían los criterios para DSIgA ( $IgA < 7$  mg/dL), sin embargo, también obtuvimos los resultados de analizar IgA por métodos ultrasensibles. Se encontraron trazas de IgA en 3 de 8 individuos analizados (4,2mg/dL, 1,43mg/dL y 0,12mg/dL), lo que implica que los otros 5 pacientes tienen, niveles indetectables de IgA (63%). Sólo se detectaron anticuerpos tipo IgG anti-IgA en un paciente, cuyos niveles de IgA ultrasensibles fueron indetectables.

En nuestro trabajo destaca la prevalencia del déficit selectivo de IgE, pues se ha encontrado en nueve de diecinueve pacientes (47%). A pesar de que la prevalencia estimada de déficit de IgE asociado a DSIgA es menor que la nuestra, es posible que se deba a que los estudios al respecto han incluido población pediátrica. No hemos encontrado diferencias significativas entre las manifestaciones de aquellos que asociaban déficit selectivo de IgE y los que no. Además, el déficit de IgE asociado fue más frecuente en el grupo de asintomáticos (80% frente a 36%).

En nuestro cribado inicial para la celiaquía, analizamos el suero de 17 pacientes, sólo encontrando IgG antitransglutaminasa en 1 paciente del estrato de asintomáticos. Es llamativo el valor especialmente alto de dichos anticuerpos en la paciente: 271 (siendo lo normal  $< 7$ ). Su haplotipo de riesgo para EC todavía está pendiente, pero con toda probabilidad tenga EC (la paciente lo desconocía). No se encontraron autoanticuerpos antitransglutaminasa en ningún otro paciente, aunque 7 de los 8 resultados que tenemos hasta la fecha del haplotipo han resultado de alto riesgo para EC (HLA DQ2/DQ8).

Para el análisis de los datos genéticos específicos de la hipolactasia y haplotipo de riesgo de la enfermedad celíaca, no hemos podido disponer de todos los resultados, dado que son pruebas cuyo procesamiento en laboratorio requiere periodos de espera muy largos. Las frecuencias se han calculado únicamente con aquellos resultados que los que si disponíamos en la fecha de entrega de este trabajo. De la misma forma, ha resultado difícil contactar con algunos pacientes para completar la historia clínica y datos analíticos. En concreto de un paciente del grupo de sintomáticos y de un paciente del grupo de asintomáticos sólo hemos podido obtener la información que ya estaban en la base de datos pues no han acudido a la entrevista ni analítica específica (aunque sí habían dado su consentimiento previamente y muchos datos analíticos, así como del COVID-19 fueron accesibles). Además, hay una paciente cuya cita tiene fecha posterior a la de entrega de este trabajo, por lo que, de nuevo, los datos acerca de estos tres pacientes son incompletos.

La gran fortaleza de nuestro trabajo, es que se trata de un estudio prospectivo, y el seguimiento estrecho de los pacientes permite una mejor y más precisa recopilación de datos. Además, nuestro estudio se centra también en diferentes datos relacionados con el COVID-19, del cual tampoco hay mucha literatura disponible hasta el momento en pacientes con DSIgA (tan sólo un estudio en Turquía con 7 pacientes). Asimismo, hemos confirmado la hipolactasia

congénita en 4 pacientes, dato que no se había encontrado en las publicaciones con pacientes con DSIgA hasta la fecha.

También nos parece conveniente señalar que, si excluimos los tres pacientes a los que no se les pudo realizar la entrevista clínica detallada y analítica completa con todos los parámetros que nos interesaban, no hubo ningún paciente que no presentase alguna manifestación. Esto es relevante, pues parece que muchos consideran el DSIgA como una condición menor por ser asintomática y, tras hacer un estudio detallado, todos los pacientes presentaban algún tipo de manifestación (incluso en el grupo considerado inicialmente asintomático). El ejemplo más claro fue una paciente del grupo de asintomáticos que, a pesar de presentar diarrea y algún otro síntoma inespecífico, nunca había sido diagnosticada de la enfermedad celíaca que efectivamente tiene y que nosotros hemos detectado a sus 50 años.



## Conclusiones

En base a los resultados de este trabajo, concluimos:

1. El 100% de los pacientes con DSIgA adultos, tras un estudio pormenorizado, efectivamente presentaban manifestaciones clínicas y/o analíticas relevantes.
2. El DSIgA diagnosticado en personas supuestamente asintomáticas, sí tiene manifestaciones relevantes por lo que es necesario hacer un estudio y seguimiento de dichos pacientes.
3. Entre los pacientes que tenían intolerancia a la lactosa y referían molestias digestivas, se ha encontrado cerca de un 50% tenían hipolactasia congénita y un paciente más enfermedad celíaca no diagnosticada al inicio del estudio. Probablemente es interesante buscar estas entidades al hacer el seguimiento en pacientes con DSIgA.
4. En la presente serie, un 53% de los pacientes tenían asociado un déficit selectivo de IgE, y en uno de ellos, además, asociado también déficit de subclase de IgG4.
5. Encontramos niveles muy bajos de IgA, pero detectables, en un tercio de los pacientes. Este dato es importante y determina menor posibilidad de reacción adversa a transfusión. Un paciente que ha evolucionado a IDCV recibe Ig intravenosas sin reacción.
6. De los 11 pacientes que han padecido COVID-19, ninguno presentó síntomas de gravedad, y tan sólo un paciente no vacunado ha tenido una respuesta humoral deficitaria a pesar de haber pasado la infección, mientras que el 92% tuvieron buena respuesta humoral.

## Referencias bibliográficas

- [1] Alain Fischer. Enfermedades por inmunodeficiencia primaria. En Kasper D, Fauci A, Hauser S, Jameson J, Longo D, Loscalzo. Principios de medicina interna, Volumen II. 19º ed. España: McGraw-Hill Interamericana; 2016, pg. 2103-2113
- [2] Yel L. Selective IgA Deficiency. *J Clin Immunol*. 2010;30(1):10-6.
- [3] Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol*. 1999;93(3):190-197
- [4] Lougaris V, Sorlini A, Monfredini C, Ingrasciotta G, Caravaggio A, Lorenzini T, et al. Clinical and Laboratory Features of 184 Italian Pediatric Patients Affected with Selective IgA Deficiency (SIgAD): a Longitudinal Single-Center Study. *J Clin Immunol*. 2019;39(5):470-475.
- [5] Domínguez O, Giner MT, Alsina L, Martín MA, Lozano J, Plaza AM. Fenotipos clínicos asociados a la deficiencia selectiva de IgA: revisión de 330 casos y propuesta de un protocolo de seguimiento. *An Pediatr (Barc)*. 2012;76(5):261-267.
- [6] Alsina Manrique de Lara L. Inmunodeficiencias primarias y secundarias. En Farreras Rodman. Medicina Interna, 19ª edición. Barcelona: Elsevier; 2020, pg. 2614-2623
- [7] Pereira LF, Sapiña AM, Arroyo J, Viñuelas J, Bardají RM, Prieto L. Prevalence of selective IgA deficiency in Spain: more than we thought. *Blood*. 1997;90(2):893.
- [8] Cinicola BL, Pulvirenti F, Capponi M, Bonetti M, Brindisi G, Gori A, et. al. Selective IgA Deficiency and Allergy: A Fresh Look to an Old Story. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(1):129
- [9] Dieguez-Alvarez M, Carballo I, Alonso-Sampedro M, Sopeña B, Gude F, Gonzalez-Quintela A. Serum immunoglobulin-A (IgA) concentrations in a general adult population: association with demographics and prevalence of selective IgA deficiency. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(4):e109-e112.
- [10] Carballo I, Alvela L, Pérez LF, Gude, F., Vidal, C., Alonso, M et al. Serum Concentrations of IgG4 in the Spanish Adult Population: Relationship with Age, Gender, and Atopy. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149330
- [11] Kerr MA. The structure and function of human IgA. *Biochem J*. 1990;271(2):285-96
- [12] Corthésy B. Roundtrip ticket for secretory IgA: Role in mucosal homeostasis? *J Immunol*. 2007;178(1):27-32.

- [13] Macpherson AJ, McCoy KD, Johansen F-E, Brandtzaeg P. The immune geography of IgA induction and function. *Mucosal Immunol.* 2008;1(1):11-22.
- [14] Kaetzel CS, Robinson JK, Chintalacharuvu KR, Vaerman JP, Lamm ME. The polymeric immunoglobulin receptor (secretory component) mediates transport of immune complexes across epithelial cells: a local defense function for IgA. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88(19):8796-800.
- [15] de Sousa-Pereira P, Woof JM. IgA: Structure, Function, and Developability. *Antibodies (Basel).* 2019;8(4):57.
- [16] Mkaddem SB, Christou I, Rossato E, Berthelot L, Lehuen A, Monteiro RC. IgA, IgA receptors, and their anti-inflammatory properties. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2014;382:221-235.
- [17] Ramiro-Puig E, Pérez-Cano FJ, Castellote C, Franch A, Castell M. El intestino: pieza clave del sistema inmunitario. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008;100(1):29-34.
- [18] Woof JM, Kerr MA. The function of immunoglobulin A in immunity. *J Pathol.* 2006;208(2):270-82.
- [19] Liblau RS, Bach JF. Selective IgA deficiency and autoimmunity. *Int Arch Allergy Immunol.* 1992;99(1):16-27.
- [20] Klemola TK, Eskola J, Savilahti E. T- and B-cell functions in IgA-deficient patients. *Scand J Immunol.* 1988;28(3):301-306
- [21] Abolhassani H, Gharib B, Shahinpour S, Masoom SN, Havaei A, Mirminachi B et al. Autoimmunity in patients with selective IgA deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(2):112-119.
- [22] Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. *Scand J Immunol.* 2017;85(1):3-12.
- [23] Swain S, Selmi C, Gershwin ME, Teuber SS. The clinical implications of selective IgA deficiency *J Transl Autoimmun.* 2019;2:100025.
- [24] Petty RE, Sherry DD, Johansson J. Anti-IgA antibodies in pregnancy. *N Engl J Med.* 1985;313(26):1620-1625.
- [25] Yazdani R, Latif A, Tabassomi F, Abolhassani H, Azizi G, Rezaei N et al. Clinical phenotype classification for selective immunoglobulin A deficiency. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(11):1245-54

- [26] Aghamohammadi A, Mohammadi J, Parvaneh N, Rezaei N, Moin M, Espanol T, et al. Progression of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008;147(2):87-92.
- [27] Odineal DD, Gershwin ME. The Epidemiology and Clinical Manifestations of Autoimmunity in Selective IgA Deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;58(1):107-133.
- [28] de Gracia J, Miravittles M, Vendrell M, Ròdrigo MJ, Codina R, Morell F. Estudio de las subclases de la IgG en pacientes con déficit de IgA sintomáticos. *Med Clin (Barc).* 1995;104(19):728-731.
- [29] Tezcan I, Ersoy F, Sanal O. IgG subclasses in symptomatic IgA deficiency. *Turk J Pediatr.* 1992;34(1):1-4.
- [30] Oxelius VA, Carlsson AM, Hammarström L, Björkander J, Hanson LA. Linkage of IgA deficiency to Gm allotypes; the influence of Gm allotypes on IgA-IgG subclass deficiency. *Clin Exp Immunol.* 1995;99(2):211-215.
- [31] Kanok JM JM, Steinberg P, Cassidy JT, Petty RE, Bayne NK. IgE levels in patients with selective IgA deficiency. *Ann Allergy* 1978; 41:22-23.
- [32] Levy Y, Nakum A, Segal N, Monselise Y, Danon YL. The association of selective IgA deficiency and IgE hypogammaglobulinemia. *Allergy* 2005; 60:836-38.
- [33] Quinti I, Mortari EP, Fernandez Salinas A, Milito C, Carsetti R. IgA Antibodies and IgA Deficiency in SARS-CoV-2 Infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:655896.
- [34] Çölkesen F, Kandemir B, Arslan Ş, Çölkesen F, Yıldız E, Korkmaz C et al. Relationship between selective IgA deficiency and COVID-19 prognosis [publicado online previo a impresión], *Jpn J Infect Dis.* 2021;10.7883/yoken.JJID.2021.281.
- [35] Naito Y, Takagi T, Yamamoto T, Watanabe S. Association between selective IgA deficiency AND COVID-19. *J Clin Biochem Nutr* 2020; 67:122-25.
- [36] Ammann AJ, Hong R. Selective IgA deficiency: presentation of 30 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1971;50(3):223-236.
- [37] Savilahti E, Launiala K, Kuitunen P. Jejunal disaccharidases in children with selective IgA deficiency. *Scand J Gastroenterol.* 1973;8(5):417-419.
- [38] Savilahti E, Pelkonen P, Visakorpi JK. IgA deficiency in children. A clinical study with special reference to intestinal findings. *Arch Dis Child.* 1971;46(249):665-670.

- [39] Ojetti V, Nucera G, Migneco A, A., Gabrielli, M., Lauritano, C., Danese et al. High prevalence of celiac disease in patients with lactose intolerance. *Digestion*. 2005;71(2):106-110.
- [40] Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Trastornos por hipersensibilidad. En Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *Inmunología Celular y Molecular*, 9º ed. Barcelona: Elsevier; 2018, pg. 417-435
- [41] Rachid R, Bonilla FA. The role of anti-IgA antibodies in causing adverse reactions to gammaglobulin infusion in immunodeficient patients: a comprehensive review of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:628-39.
- [42] Björkander J, Hammarström L, Smith CL, R H Buckley, C Cunningham-Rundles, L A Hanson. Immunoglobulin prophylaxis in patients with antibody deficiency syndromes and anti-IgA antibodies. *J Clin Immunol* 1987; 7:8-14.
- [43] Palmer DS, O’Toole J, Montreuil T, Scalia, V., Yi, Q. L., Goldman, M., & Towns, D. Screening of Canadian Blood Services donors for severe immunoglobulin IgA deficiency. *Trasfusion* 2010; 50:1524-30.
- [44] Williams SJ, Gupta S. Anaphylaxis to IVIG. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2017;65(1):11-19.
- [45] Cunningham-Rundles C, Pudifin DJ, Armstrong D, Good RA. Selective IgA deficiency and neoplasia. *Vox Sang*. 1980;38(2):61-7.
- [46] Ludvigsson JF, Neovius M, Ye W, Hammarström L. IgA deficiency and risk of cancer: a population-based matched cohort study. *J Clin Immunol*. 2015;35(2):182-8.
- [47] Tangye, S. G., Al-Herz, W., Bousfiha, A., Chatila, T., Cunningham-Rundles, C., Etzioni, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):24-64.